TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE



M. Albert GORIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES
DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX ET HOSPICES DE PARIS
PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE PARIS

PARIS
A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS
1, RUE CASSETTE, 1

1931



TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. Albert GORIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES
DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX ET HOSPICES DE PARIS
PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE PARIS

PARIS
A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS
1, RUE CASSETTE, 1

1931

TITRES ET DISTINCTIONS SCIENTIFIQUES

BACHELIER ÈS SCIENCES (JUILLET 1891).

LAURÉAT DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

PRIX DES TRAVAUX PRATIQUES DE CHIMIE GÉNÉRALE, 1re ANNÉE (1896)

PRIX MENIER (1897).

CERTIFICAT D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE BOTANIQUE (OCTOBRE 1897).

CERTIFICAT D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE ZOOLOGIE (JUILLET 1899).

CERTIFICAT D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE GÉOLOGIE (JUILLET 1899).

DIPLÔME DE LICENCIÉ ÈS SCIENCES.

CERTIFICAT D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE CHIMIE GÉNÉRALE (JUILLET 1898).

PHARMACIEN DE 1re CLASSE (JUILLET 1899).

DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES (MAI 1903).

PRIX DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE.

PRIX DE LA CHAMBRE SYNDICALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES (1908).

LAURÉAT DE L'INSTITUT (PRIX BARBIER, 1919 ; PRIX LONCHAMPT, 1923).

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (PRIX BOGGIO, 1922).

FONCTIONS PHARMACEUTIQUES

INTERNE DES HÔPITAUX (1896-1900).

ASSISTANT DE PHARMACIE ET
CHEF DE LABORATOIRE DU SANATORIUM VILLEMIN, A ANGICOURT (OISE)
(OCTOBRE 1902-JANVIER 1905).

PHARMACIEN CHEF DES HÔPITAUX DE PARIS (JANVIER 1905-1925).

DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE
DES HÔPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS (1925).

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT

PRÉPARATEUR AU COURS DE MATIÈRE MÉDICALE
(JANVIER 1899-DÉCEMBRE 1908).

CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE MICROGRAPHIE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE
DE PHARMACIE DE PARIS (DÉCEMBRE 1908-MARS 1909).

CHEF DE LABORATOIRE DE MICROGRAPHIE
AU LABORATOIRE D'ÉTUDES ET D'ANALYSES DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES
ET HYGIÉNIQUES (MARS 1909).

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
(JUILLET 1914).

CHARGÉ DE CONFÉRENCES DE MATIÈRE MÉDICALE AUX
ÉTUDIANTS MOBILISÉS, 1919.

CHARGÉ DU COURS DE MATIÈRE MÉDICALE PENDANT DEUX ANNÉES SCOLAIRES
(1921-1922) (1924-1925).

PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE (1925).

DISTINCTIONS HONORIFIQUES ET SOCIÉTÉS SAVANTES

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE (1900).

OFFICIER D'ACADÉMIE (JUILLET 1904).

CHEVALIER DU MÉRITE AGRICOLE (FÉVRIER 1908).

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE (JUILLET 1909).

PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE PARIS (1929).

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE BRUXELLES (1910).

MEMBRE HONORAIRE
DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE DE RIO DE JANEIRO (1911).

MEMBRE HONORAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE TURIN (1922)

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE (1923).

MEMBRE DE L'AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (1930).

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR (26 DÉCEMBRE 1916).

COMMANDEUR DE L'ORDRE YOUGOSLAVE DE SAINT-SAVA (1930).

DIVERS

SECRÉTAIRE DE LA 16e SECTION DES CONGRÈS COLONIAUX FRANÇAIS
(MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACIE) 1904-1905-1906.

RAPPORTEUR DE LA SECTION
DES MATIÈRES PREMIÈRES DE LA DROGUERIE AU 2e CONGRÈS INTERNATIONAL
POUR LA RÉPRESSION DES FRAUDES (PARIS, 1909).

MEMBRE ADJOINT DE LA COMMISSION D'HYGIÈNE
DU Xe ARRONDISSEMENT (MARS 1914).

RAPPORTEUR AU Ve CONGRÈS NATIONAL DE LA TUBERCULOSE
(STRASBOURG 1923).

MEMBRE DE LA COMMISSION DU CODEX (1926).

MEMBRE DE LA COMMISSION DE STANDARDISATION DES MÉTHODES
DE DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIUM ET SES DÉRIVÉS (1931).

APERÇU GÉNÉRAL
DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

J'ai débuté dans la carrière universitaire comme préparateur de la chaire de Matière Médicale, occupée d'abord par le Pr Planchon puis par M. le Pr Perrot; aussi mes premières recherches furent-elles naturellement orientées vers l'anatomie microscopique appliquée à l'étude des matières premières d'origine végétale.

Les travaux sur la structure de la racine de *Scorodosma fœtidum*, Bunge et des racines d'Aconits, les études sur la constitution des pailles à chapeaux de Madagascar, sur les Anacardiacées, sur la Fleur de Thé sont purement des recherches d'Histologie végétale.

D'autre part je fus chargé en 1909 des fonctions de Chef des Travaux pratiques de Micrographie, je les ai abandonnées ensuite pour celles de sous-directeur du laboratoire des fraudes où j'ai pu appliquer à l'analyse de très nombreux produits d'origine végétale les méthodes micrographiques qui m'étaient familières.

Mon activité scientifique devait de bonne heure se diriger dans une autre voie. Le Pr Planchon, puis le Pr Perrot, convaincus de l'importance de la chimie des drogues, m'avaient engagé dès mes débuts à poursuivre des études théoriques de chimie en vue de leur application à l'étude des végétaux. Ainsi s'explique l'orientation de l'ensemble de mes travaux dans deux directions d'apparences très différentes, mais en réalité convergentes, parce que envisagées l'une et l'autre d'un même point de vue fondamental.

*
* *

Aux confins de l'anatomie et de la chimie végétale, le chercheur rencontre le problème de la localisation des principes immédiats chez les végétaux. La question, à l'époque où je m'y arrêtai, venait d'être abordée

depuis peu par Errera et ses élèves. Séduit par ces méthodes nouvelles, j'obtins d'aller travailler quelque temps auprès de ce maître réputé, dont les études ont porté plus particulièrement sur la localisation des alcaloïdes.

Je me proposai dès lors de faire des recherches du même ordre sur les glucosides. La question était entièrement nouvelle et n'était pas sans présenter de réelles difficultés : en effet, tandis qu'à tous les alcaloïdes convient une même méthode microchimique de localisation, aucune technique générale de précipitation ou de coloration n'était connue pour les divers glucosides. Les résultats de ces recherches furent exposés dans ma thèse de doctorat ès sciences, où j'étudiai la localisation de divers tanins et glucosides (esculine, fraxine, salicine) dont j'avais pu suivre l'évolution au cours de la végétation dans les diverses parties de la plante. Plus tard, j'eus l'occasion de localiser les principes de la Rhubarbe et ceux du *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. J'y montrai la présence simultanée du tanin et des principes anthraquinoniques dans les mêmes cellules.

Dans diverses thèses du laboratoire de Matière Médicale, ces recherches ont fait l'objet de nouvelles applications (Chemineau, Ronceray)

Dès lors, très familiarisé avec la question de localisation des alcaloïdes et des glucosides j'ai rassemblé tous les documents la concernant et montré le rôle de ces substances chez les végétaux dans ma Thèse d'Agrégation et dans une 2ᵉ édition de ce travail préfacée par M. Guignard.

L'intérêt, théorique et pratique, biologique et pharmaceutique de ce problème, ne saurait être mis en doute. Localiser, extraire, définir un glucoside ou un alcaloïde, c'est déjà enrichir la science de faits originaux, mais ceux-ci ne prennent toute leur valeur que par l'essai de synthèse qu'on peut faire des notions acquises. On ne saurait, à l'heure actuelle, qu'entrevoir la réponse à cette question · quelle est la signification des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux ? Cela suppose en effet, outre la connaissance de leur localisation, celle de leurs variations quantitatives, de leurs migrations, journalières ou saisonnières, et même celle de leur structure moléculaire.

Dans cet ouvrage, je me suis efforcé de grouper l'ensemble des connaissances touchant ces différents points de vue, travail important de bibliographie et de mise au point éminemment utile à ceux qui tenteront de nouvelles recherches. J'ai fait suivre cet exposé des faits, d'une discussion des hypothèses auxquelles ils ont donné naissance et j'ai proposé une conception personnelle de leur interprétation.

Ce que l'on sait actuellement des glucosides m'a conduit à les considérer comme une forme de mobilisation des déchets de l'activité cellulaire. La partie hydrocarbonée de la molécule aurait pour rôle de solubiliser, de convoyer les résidus nocifs, ou pour le moins inutilisables par la plante. Le phénomène serait alors comparable à celui que l'on observe dans l'organisme animal, où les substances toxiques, telles que les phé-

nols, alcools, etc., sont éliminées sous forme de glucosides particuliers, chez lesquels la molécule hydrocarbonée est représentée par l'acide glycuronique. Ici, comme pour la production d'urée, la cellule végétale ne se comporte par autrement que la cellule animale. Ceci est conforme à l'idée que nous pouvons nous faire de l'unité des phénomènes biologiques dans tous les groupes d'êtres vivants.

Il est plus difficile de concevoir la signification biologique des alcaloïdes ; aucune des hypothèses qui s'y rapportent ne suffit à expliquer la majorité des faits. Mais il semble que tous les auteurs se rallient maintenant à la conception de l'alcaloïde-déchet, opinion que j'ai toujours envisagée comme la plus rationnelle.

Je fus nécessairement amené, à la suite des résultats obtenus en localisant certains principes immédiats et en recherchant les rapports qu'ils présentent entre eux, à tenter l'extraction et l'étude des principes constituants des végétaux. Ces travaux m'ont permis, soit de préciser des faits antérieurement connus, soit de caractériser chez des végétaux des principes à peine soupçonnés, soit enfin de découvrir des principes entièrement nouveaux.

Chimie végétale. — Enfin, convaincu qu'aucun progrès sérieux n'est possible en physiologie végétale, si l'on se borne à l'extraction et à la caractérisation des principes immédiats, j'ai tenté, avec plus ou moins de succès, d'établir la constitution des principes que j'avais découverts.

Je tiens à résumer ici, rapidement, ces travaux de chimie végétale.

Dans certains, j'ai pu préciser ou corriger les résultats obtenus antérieurement par d'autres auteurs : il en est ainsi de mes recherches sur les alcaloïdes de la Valériane, sur la nuphrarine, sur les cholestérines des Champignons, etc.

Dans d'autres, j'ai caractérisé chez certaines plantes divers principes signalés chez d'autres végétaux ou, fait plus intéressant, chez les animaux. Le plus important des résultats obtenus dans cet ordre de recherches fut la découverte de l'*urée chez les Champignons*.

L'urée y avait été signalée, occasionnellement, pourrait-on dire, par Bamberger. La rencontre de l'urée chez les Champignons me surprit tout d'abord ; je vérifiai soigneusement le cas plusieurs années de suite avant de le publier. C'était, sans contredit, un fait des plus intéressants que la formation de ce composé chez un végétal, car il était jusqu'alors considéré uniquement comme un principe d'excrétion animale. Aussi, ai-je fait de nombreux essais pour trouver de l'urée chez diverses espèces de Champignons et dans les plantules des Phanérogames (Lupin). Rigoureusement démontrée pour deux espèces de Champignons, la présence de l'urée n'avait pu être, à cette époque, aussi formellement caractérisée chez les autres espèces expérimentées. Les techniques alors à ma disposition n'étaient pas suffisamment sensibles pour me permettre la mise en évidence dans tous les cas. Depuis, on sait comment Fosse, grâce à un pro-

cédé très sensible de recherche et de dosage de l'urée, a pu généraliser cette importante observation.

Reprenant alors cette étude j'ai trouvé et dosé l'urée chez un certain nombre de champignons supérieurs et j'en ai étudié la répartition suivant la nature des espèces, l'âge ou la nature des tissus.

D'autre part, j'ai isolé des végétaux plusieurs composés entièrement nouveaux.

Ce fut d'abord la *kolatine-caféine*, puis la *kolatine* et la *kolatéine*, ces deux derniers composés appartenant au groupe des catéchines. L'étude de ces corps, comme celle des tannoïdes en général, est extrêmement difficile ; j'ai pu cependant donner leurs principaux caractères, montrer leurs relations avec la caféine et l'importance de ces faits au point de vue pharmacodynamique. Ces recherches sur la kola ont été le point de départ d'importantes applications à la pharmacie dont je parlerai tout à l'heure : la stabilisation des végétaux.

De la racine de Tormentille, j'ai retiré le *tormentol*, corps à la fois éther et alcool, dont il m'a été jusqu'ici impossible d'établir complètement la constitution.

Dans l'étude biochimique du *Primula officinalis* L., j'ai obtenu des résultats absolument complets. J'ai montré d'abord qu'il existait dans la racine du *P. officinalis* des principes glucosidiques non dédoublables par l'émulsine, mais dédoublables par un ferment spécifique, la *primevérosidase*, dont j'ai établi la répartition et la localisation chez les Primulacées; ensuite j'ai extrait les principes glucidiques, *primevérine* et *primulavérine*, et déterminé la constitution chimique complète de l'une et de l'autre. La première donne par dédoublement l'éther méthylique de l'acide méthoxyrésorcylique et le primevérose, la seconde l'éther méthylique de l'acide métaméthoxysalicylique et le primevérose.

L'essence de Primevère est un mélange des deux éthers précédents avec une petite quantité de substances insaponifiables.

La constitution du *primevérose* lui-même a été établie : c'est un biose formé de l'union d'une molécule de glucose et d'une molécule de xylose. La découverte de ce sucre, de structure si spéciale, constitue un fait nouveau d'autant plus important que ce biose fait partie d'un grand nombre de glucosides découverts depuis. Ainsi, les deux glucosides que j'ai isolés de la Primevère appartiennent au groupe des glucosides très peu nombreux dont on connaît parfaitement la structure chimique de la partie hydrocarbonée comme de la portion aglycone de la molécule.

Des fruits verts ou stabilisés de Vanille j'ai pu isoler plusieurs glucosides dont la *glucovanilline* qui n'avait été obtenue jusqu'alors que par des méthodes synthétiques. J'ai montré que le parfum de la Vanille, si fin et si différent de celui de la Vanilline, était dû à un autre glucoside se dédoublant en un produit jaune huileux à odeur très agréable. La

constitution de ce glucoside et de ses produits de dédoublement est actuellement en cours d'étude.

Chimie biologique. — Il me paraît impossible de réaliser, en physiologie végétale, d'importants progrès si l'on se borne à l'extraction et à la caractérisation physique d'un glucoside s'ajoutant à la liste déjà longue des glucosides connus. Seule, la connaissance de la constitution chimique de ces principes — comme celles des alcaloïdes — permettra, dans un avenir plus ou moins prochain, de connaître leur rôle et leur signification biologique. D'autre part, la Pharmacodynamie est appelée à bénéficier de ces recherches sur la constitution des corps. La notion toute nouvelle du groupement physiologique, qui tend à établir la relation entre la constitution chimique et l'action physiologique, y trouvera des arguments importants et ouvrira de nombreux horizons à la synthèse chimique, en vue de doter la thérapeutique de corps nouveaux.

Au point de vue biochimique j'ai consacré de longues, patientes et pénibles recherches, à l'étude de la composition chimique du *bacille tuberculeux*. J'y ai surtout étudié les substances lipoïdiques, parmi lesquelles un principe entièrement nouveau, le *Hyalinol*, dont je décris plus loin les curieuses propriétés. J'ai repris aussi l'étude de la composition minérale du bacille et celle de la question si controversée de son acido-résistance ; celle-ci doit être rapportée, selon moi, aux acides gras libres, à la cire et surtout au *mykol*, alcool constitutif de cette cire.

J'ai pu en outre extraire du bacile dégraissé une *nucléo-albumine* qui possède les propriétés atténuées de la tuberculine. Je poursuis l'étude de ce corps, car il n'est pas douteux que l'obtention d'un produit chimiquement défini, agissant comme la tuberculine, constituerait un réel progrès pharmacologique. Les tuberculines employées actuellement sont le plus souvent obtenues par précipitation, avec l'alcool, d'un milieu de culture du bacille tuberculeux. La proportion de tuberculine fixée sur ce précipité de matières albuminoïdes est très variable, et par suite, l'activité du produit n'est pas constante. Un principe défini, pondérable, ne présenterait pas les mêmes inconvénients, et la médecine ne pourrait que gagner à utiliser comme agent thérapeutique ou réactif biologique un produit d'action toujours comparable.

Le mode d'action de l'Uréase a particulièrement retenu mon attention et j'ai déterminé l'activité de ce ferment en présence de différents facteurs tels que les acides, les bases, les sels et la chaleur.

Il en est de même de la nutrition azotée du bacille pyocyanique cultivé sur un milieu artificiel défini. Après avoir contrôlé que les sels ammoniacaux des acides organiques mono ou bibasiques étaient de bons aliments, j'ai montré que c'était le contraire pour les acides aminés employés seuls. Par contre additionnés d'un hydrate de carbone ils sont susceptibles de donner de la pyocyanine. La fonction amine n'intervient dans la nutri-

tion que lorsqu'elle a été transformée en fonction sel ammoniacal par un processus tout à fait particulier.

*
* *

Les études pharmaceutiques obligent le naturaliste à quelques connaissances de la chimie et ne permettent pas au chimiste d'ignorer complètement la botanique. Obligé par mes études mêmes de pharmacie à pratiquer successivement ces deux sciences fondamentales, rompu aux disciplines de l'une comme de l'autre, j'ai envisagé, par un juste retour, l'application de mes recherches à la pharmacie proprement dite. Ce sont ces applications pharmaceutiques que je vais maintenant exposer. Les plus importantes sont : A. La *culture des plantes médicinales*. B. La *stabilisation des végétaux*. C. L'*étude des diverses préparations pharmaceutiques* : Aconit, Belladone, Ergot, Quinquina, Opium. D. L'*essai de divers médicaments galéniques :* Fougère Mâle, Noix Vomique, Belladone, etc. E. L'*action phylactique des alcaloïdes*. F. La *préparation des Catguts*, etc.

Culture des plantes. — J'ai fait de grands efforts pour encourager la culture des plantes médicinales. Mes observations sont consignées dans un petit volume écrit en collaboration avec M. Demilly.

La récolte des simples, considérée comme la première des opérations pharmaceutiques, à la fois par ordre chronologique et par son importance, était autrefois l'objet des plus grands soins de la part des pharmaciens ; peu à peu elle fut délaissée et abandonnée à des gens inexpérimentés.

Nous sommes convaincus que l'industriel doit, dans la mesure du possible, cultiver lui-même les plantes nécessaires à son industrie. C'est par là seulement qu'il se mettra à l'abri des erreurs dues à la négligence ou à l'ignorance des récolteurs, des inconvénients d'une dessiccation trop rapide et mal surveillée ; c'est de cette façon aussi qu'il pourra se procurer d'une année à l'autre des plantes de composition chimique semblable, donc d'activité thérapeutique comparable. C'est là toute une évolution, conséquence inévitable de la centralisation de l'industrie pharmaceutique. D'ailleurs on est entré plus ou moins officiellement dans cette voie par la création du Comité interministériel des plantes médicinales et de son organe d'exécution : l'Office national des matières premières végétales, chargé de coordonner tous les efforts dans cette voie.

Stabilisation des végétaux. — Mes recherches de microchimie et plus spécialement celles sur le Quinquina et la Kola m'avaient montré que tanins, glucosides et alcaloïdes existent souvent dans les mêmes cellules et qu'ils forment ensemble des combinaisons dont les propriétés ne sont presque jamais celles de leurs constituants. Pendant la dessiccation, au cour de l'agonie du végétal, aussitôt que se produit le phénomène de déséquilibre qu'est la mort, ces combinaisons sont détruites sous l'influence

des diastases. Dès lors il devait être utile, indispensable même, de les fixer afin de pouvoir les extraire ensuite sous la forme même où elles se présentent chez les êtres vivants.

Bourquelot, pour caractériser ou pour extraire les glucosides, traitait les plantes recueillies par l'alcool bouillant; mais on ne peut ainsi obtenir que des extraits alcooliques.

Nous avons pensé avec M. le Pr Perrot que le même but serait atteint en soumettant les organes des végétaux dans l'autoclave, à l'action des vapeurs d'alcool, ou même lorsque la consistance de la drogue est plus compacte, à celle de la vapeur d'eau. Au sortir de l'appareil, on obtient par une simple dessiccation une matière première stable, qui pourra par la suite être soumise à tous les traitements chimiques ou pharmaceutiques. La composition chimique de la plante stabilisée ainsi obtenue ne présente guère de différence avec celle de la plante fraîche. La Kola dont j'ai pu extraire après stabilisation le composé Kolatine-caféine, qui n'existe plus dans la noix sèche, en est un exemple démonstratif.

Des principes immédiats, moins importants au point de vue thérapeutique, sont fixés au cours de cette manipulation ; il en est ainsi de la chlorophylle qu'il faudra éliminer des préparations destinées à la thérapeutique. L'épuisement convenable du produit stabilisé, suivi de la concentration des liqueurs dans le vide à basse température, donnera un premier extrait auquel on peut faire subir un traitement destiné à enlever la chlorophylle par un lavage à l'éther, sans que disparaissent les principes actifs fixés en leurs formes naturelles.

L'application de ces principes conduit à obtenir ce que nous avons appelé « extraits physiologiques végétaux ». Cette méthode a trouvé son emploi dans l'industrie pharmaceutique.

Est-ce à dire que l'on doive, dans l'avenir, avoir toujours recours à la stabilisation des plantes médicinales, de préférence à tout autre traitement pharmaceutique ? Ce n'est pas là notre pensée. Pour chacune des plantes médicinales, il sera bon de comparer chimiquement, physiologiquement et cliniquement la préparation stabilisée aux préparations faites dans les conditions ordinaires. On pourra donc obtenir, à côté de l'extrait classique, l'*extrait préparé avec la plante fixée*. On retiendra toutefois qu'il est avantageux pour beaucoup d'entre elles d'avoir recours à la stabilisation.

Etude des préparations pharmaceutiques. — Au point de vue pharmacologique j'ai étudié tout particulièrement les préparations d'*Aconit* et j'ai tout d'abord constaté la variation très grande de la teneur en alcaloïdes de racines de diverses provenances. L'essai physiologique nous a donné des divergences d'un ordre tout différent. Il ne s'agit plus de différence quantitative mais qualitative des produits. Certaines racines où le

dosage chimique décèle une richesse alcaloïdique élevée sont presque inactives au point de vue physiologique. L'aconitine, alcaloïde très toxique, est accompagné de ses produits de dédoublement : la benzoilaconine et l'aconine toutes deux d'activité nulle, alors que l'essai chimique les évalue au même titre que l'aconitine. L'essai d'une préparation d'Aconit devra comprendre un essai de toxicité parallèlement au dosage des alcaloïdes totaux.

C'est à cet essai d'autant plus indispensable que l'aconitine s'altère à la longue, à froid et surtout sous l'action de la chaleur, en solution aqueuse ou alcoolique, en donnant la benzoilaconine et l'aconine ; de sorte que les préparations telles que la Teinture et l'Extrait d'Aconit devront être annuellement renouvelées ou soumises à un contrôle fréquent.

L'*A. Anthora* L. renferme par contre un alcaloïde peu toxique qui joue un rôle préventif vis-à-vis de l'aconitine, ce qui expliquerait jusqu'à un certain point son nom : le Thora ayant désigné autrefois l'*A. Napellus* L.

Belladone : J'ai contrôlé des faits du même ordre dans les préparations de belladone. L'*Hyoscyamine*, alcaloïde qui se trouve uniquement dans les feuilles de Belladone se transforme peu à peu par racémisation en *atropine* d'activité moins grande. Sous l'action de la chaleur en présence de l'eau il s'hydrolyse en donnant le tropanol d'action très différente. L'essai des préparation de Belladone devrait comporter non seulement le dosage quantitatif des alcaloïdes mais encore un examen polarimétrique montrant le degré de transformation de l'Hyoscyamine.

Ergot. L'étude de l'Ergot et de l'extrait nous a montré que l'épuisement de la drogue par l'eau pure ou même additionnée d'acide tartrique était insuffisant pour enlever les alcaloïdes. L'*extrait aqueux d'Ergot* ne renferme que des traces d'Ergotinine, d'Ergotoxine, d'Ergotamine, etc., et doit surtout son activité aux bases aminées.

Quinquina : De même le traitement du Quinquina par l'eau laisse la plus grande partie des alcaloïdes (75 pour 100) dans le résidu de l'opération.

Opium : L'étude de la préparation de l'Extrait d'Opium et du Laudanum nous a fait voir que la plus grande partie de la narcotine restait insoluble dans les marcs. Cet alcaloïde est une base faible qui ne peut se dissoudre que dans une solution aqueuse d'un p_H inférieur à $p_H = 4$.

Essai des médicaments. — J'ai mis au point un grand nombre de méthodes de dosage permettant d'étudier la valeur des préparations pharmaceutiques. J'ai été ainsi amené à préciser les conditions de dosage des préparations de Fougère Mâle, de Noix Vomique, d'Opium, de Belladone ainsi que le titrage de l'Iode dans les sirops iodotannique et de Raifort iodé et de faire une étude comparative des diverses méthodes d'essai indiquées par les pharmacopées anciennes et étrangères.

Ces études analytiques ont un intérêt général évident.

La précision, la commodité des méthodes adoptées ne sont pas seules

à considérer. Unifier, entre les diverses pharmacopées, le titre en principe actif des médicaments n'est pas suffisant si les méthodes d'analyse demeurent différentes. Le point de vue thérapeutique n'est pas le seul à considérer : le point de vue économique intervient également, car nos industries pharmaceutiques, grosses exportatrices, se trouvent sur les marchés lointains en concurrence avec les industries étrangères.

Nos méthodes d'essai ne doivent donc être établies qu'après une étude de pharmacologie comparée de toutes les pharmacopées.

Rôle phylactique des alcaloïdes. — Au cours des essais chimiques et physiologiques des préparations médicamenteuses, j'ai constaté une propriété curieuse des alcaloïdes qui mérite d'être étudiée plus longuement. L'Anthorine injecté à un cobaye quelques heures avant l'injection d'une dose mortelle d'Acotinine protège l'animal qui ne manifeste alors aucun symptôme d'empoisonnement. Nous avons déterminé *la limite* et la durée de cette action protectrice et la *dose minimum* d'Anthorine susceptible de produire cet effet.

J'ai conclu à une *action phylactique* que j'ai retrouvée, toutefois avec une intensité moindre dans l'action de la Brucine vis-à-vis de la Strychnine.

Catgut. — Chargé, pendant la guerre, par le Service de Santé de l'Armée, du contrôle puis de la fabrication des ligatures chirurgicales, j'ai très vite constaté que, dans ce domaine aussi, la recherche scientifique n'avait pas toujours suffisamment guidé la pratique industrielle.

L'étude anatomique de l'intestin du mouton m'a permis de relever une erreur, devenue classique, sur l'origine de la corde à boyau.

J'ai montré la nécessité de supprimer la macération initiale des boyaux, cause de toutes les difficultés rencontrées au cours de la stérilisation. Je suis parvenu à faire préparer de la corde chirurgicale par d'autres méthodes que celles employées pour les cordes destinées à des usages non médicaux En suivant mes indications, il est maintenant possible de préparer des cordes faciles à stériliser ou des cordes imprégnées de substances chimiques, dites « cordes à résorption retardée ».

J'ai montré dans quelles conditions on pouvait préparer avec une sécurité parfaite le catgut chirurgical et j'ai indiqué une méthode de contrôle vérifiée par plus de 20.000 ensemencements.

Enfin, avec M. Rolland, j'ai abordé l'étude de la résorption, laissant à mon interne, chef de laboratoire dans un grand service de chirurgie, le soin de continuer ces recherches d'un ordre tout chirurgical.

Ces travaux ont trouvé auprès des chirurgiens le meilleur accueil et la publication faite sur ce sujet dans les *Annales de l'Institut Pasteur* a été récompensée par le prix Barbier (Académie des Sciences, 1919).

*
* *

Sous la diversité des recherches que j'ai entreprises depuis vingt-cinq ans, on peut retrouver facilement l'unité profonde de la tendance qui m'a guidé. C'est essentiellement au point de vue pharmacologique que je me suis placé, et la pharmacologie ne se prête pas à une spécialisation étroite. Dominée par un but de « finalité thérapeutique », cette science d'application exige de ses adeptes qu'ils soient rompus à des méthodes, à des disciplines diverses. La multiplicité des points de vue auxquels doit se placer successivement le pharmacologue fait, de la science qu'il sert, une des plus vivantes et des plus complexes qui soient ; elle exige chez lui une culture scientifique étendue également aux trois sciences fondamentales de la Pharmacologie : Botanique, Chimie, Physiologie.

A la *Botanique*, il appartient de déterminer l'origine des drogues végétales. Leur étude morphologique (morphologie externe et anatomie microscopique) s'impose avant tout pour les définir exactement et pour permettre de reconnaître les fraudes ou les substitutions. L'étude des conditions de récolte et de culture des plantes médicinales revient encore au botaniste

Le rôle de la *Chimie* pharmaceutique n'a cessé de grandir depuis qu'ont été isolés les principes immédiats retirés des êtres vivants. Après les premières découvertes de cet ordre, l'isolement des *principes significatifs* des drogues, comme écrivait Dumas, a constitué, pour la Pharmacologie, et à juste titre, le problème fondamental. Il a été résolu pour de nombreux végétaux dont certains principes actifs — des glucosides et des alcaloïdes surtout — ont été, non seulement isolés, mais souvent aussi analysés avec suffisamment de précision pour qu'on ait pu établir leur constitution chimique. A côté de l'étude des principes chimiques définis, il faut retenir celle des principes diastasiques qui interviennent dans la conservation des plantes médicinales et dans la préparation des formes galéniques. La connaissance chimique des drogues a conduit à leur dosage et à celui de leurs formes pharmaceutiques, progrès considérable, car ce titrage permet de mettre à la disposition des thérapeutes des produits qui, pour n'être pas constitués par un mélange en proportions exactes d'éléments définis, possèdent cependant une activité de grandeur connue.

L'intervention de la *Physiologie* est plus récente. Sans doute, depuis toujours, c'est à leur action physiologique, établie plus ou moins empiriquement, que les drogues naturelles, d'origine végétale ou animale, doivent d'être employées. Mais aussi, les méthodes de la physiologie apportent au pharmacologue un secours précieux; elles permettent l'étude, parfois la mesure, de l'action pharmacodynamique des substances dont la composition chimique n'est pas encore suffisamment connue : cela est vrai surtout des médicaments opothérapiques ou sérothérapiques. L'essai physiologique permet encore, avant d'entreprendre l'étude chimique

d'un principe ou d'une drogue, de s'assurer que leur action pharmacodynamique est réelle. Poursuivis comparativement aux essais chimiques, les essais physiologiques permettent de discerner la part que prennent, à l'action totale d'un médicament complexe, les divers principes chimiques isolés. Ce rôle de la Physiologie n'est pas de remplacer, de suppléer la Chimie, mais d'aider celle-ci. Elle rend possible l'utilisation de drogues précieuses avant que leur étude chimique ait pu être achevée.

Eclairé par la Botanique, par la Chimie, par la Physiologie, le pharmacologiste peut alors réaliser la forme pharmaceutique la mieux adaptée à l'usage thérapeutique et, au cours de cette préparation des formes galéniques, la Physique et la Chimie seront encore les guides nécessaires.

La complexité, la richesse des connaissances scientifiques exigées du pharmacologue ressortent évidemment de cet exposé. Pour ma part, j'ai successivement abordé les diverses techniques, désireux d'éclairer aussi complètement que possible les problèmes qui m'étaient posés.

Je me suis préoccupé de *la culture* et de *la récolte des plantes médicinales* (Précis de culture des plantes médicinales, rôle de la stabilisation, influence des radiations solaires sur la Belladone), de l'*identification anatomique et de la détermination botanique des drogues* (Aconits, Scorodosma, etc.), de la *localisation des principes actifs chez les végétaux, et de leur rôle* (tanins, glucosides, alcaloïdes).

J'ai tenté *d'isoler*, de nombreux végétaux, les *principes immédiats* qu'ils renferment; parmi ceux que j'ai pu extraire ou étudier se trouvent: des principes tanniques catéchiques (kolatine, kolatéine) ; des glucosides et des sucres (primevérose, primulavéroside et primevéroside, glucosides de la Vanille et du Monotropa) ; des alcaloïdes (Valériane, *Aconitum Anthora*) ; des ferments (uréase, primevérosidase).

J'ai pu réussir dans quelques cas *à établir définitivement leur constitution chimique* (glucosides et sucre du *Primula officinalis*) et, incomplètement, (tormentol).

Dans le domaine de la biologie j'ai effectué une série de recherches sur la composition chimique du B. tuberculeux, sur la nutrition des espèces microbiennes (B. pyocyanique) sur milieu chimiquement défini et sur le mode d'action du ferment uréase.

Mais c'est la pharmacologie qui depuis vingt-cinq ans n'a pas cessé d'être l'objet de prédilection de mon activité. J'ai contribué à l'étude des *opérations pharmaceutiques* et de la *préparation des formes galéniques* (lixiviation, stabilisation) ainsi qu'à l'*essai chimique* de ces formes (Fougère Mâle, Aconit, Belladone, Ergot de Seigle, Noix Vomique, Opium), plus rarement de leur *essai physiologique* (Kola, Aconit, Noix Vomique). J'ai montré aussi le *rôle phylactique* de certains alcaloïdes vis à vis d'autres alcaloïdes voisins.

L'étude approfondie de ces préparations galéniques basée sur les essais chimiques et physiologiques m'a permis de démontrer que les for-

mules adoptées ne répondaient pas toujours aux conceptions jusqu'alors admises.

Parmi les formes pharmaceutiques, j'ai étudié plus particulièrement les fils à ligature : Crins de Florence et Catguts, et j'ai indiqué les règles à suivre pour obtenir des cordes à catguts d'une stérilisation complète et facile.

Au cours de mon enseignement, je me suis attaché à faire des leçons solides plutôt que brillantes. Je me suis efforcé d'intéresser l'esprit des élèves en leur montrant, d'une part, la solidarité des faits ou des notions purement scientifiques et des applications pharmaceutiques et, d'autre part, comment celles-ci sont conditionnées par ceux-là, surtout en matière de droguerie et de pharmacie. J'ai eu la satisfaction de voir le cours suivi assidûment et régulièrement sans que diminue le nombre des auditeurs.

C'est seulement ainsi, me semble-t-il, que l'on peut faire, des étudiants, des praticiens éclairés et consciencieux; c'est aussi de cette manière que l'on peut espérer éveiller chez quelques-uns d'entre eux la vocation scientifique, ou, au moins, le goût des recherches de laboratoire.

J'ai eu à diriger, précisément, quelques jeunes gens qui, sans vouloir consacrer leur vie à la science, désiraient accorder quelque temps à la recherche scientifique. A ces jeunes gens, je me suis efforcé de donner toute l'aide qui m'était possible. Et, d'abord, j'ai toujours pris grand soin de ne pas les rebuter en leur imposant une direction donnée, mais de respecter leurs tendances personnelles. Dans le vaste domaine des sciences pharmacologiques, tous ne s'intéressent pas également au même chapitre. Au lieu d'imposer toujours le même type d'étude, j'ai laissé à chaque élève le soin de choisir un sujet conforme à ses goûts. Je me suis, au besoin, parfois écarté de mon propre chemin pour suivre celui qu'il avait élu, me réservant de le guider dans l'établissement de la méthode générale et dans l'application des techniques à appliquer au sujet choisi.

Dans ces conditions, le travail de laboratoire, la thèse, n'est plus un pensum dont on s'acquitte sans enthousiasme pour acquérir le titre désiré. L'élève dont on a respecté l'initiative, conservera, le travail achevé, le goût de la recherche ; il continuera à s'intéresser au progrès scientifique ; parfois, malgré l'éloignement de l'Université, il dérobera quelques heures aux occupations professionnelles pour continuer un travail commencé à l'occasion d'une thèse. Il conservera l'amour et le respect de la science; il continuera, parfois, à la servir, mais surtout il gardera toujours la conscience professionnelle que nous avons voulu développer en lui.

Choisi par M. le Directeur Général de l'Assistance publique pour diriger l'important service de la Pharmacie centrale des hôpitaux, j'ai trouvé en assurant la reconstruction et la réorganisation de cet établissement un champ élargi d'applications pratiques de la pharmacie, car aux études

théoriques sont venues s'ajouter des préoccupations d'ordre industriel complétant les recherches de laboratoire. Appelé à suivre de près la préparation de quantités importantes de médicaments dont la composition nous est bien connue, il nous est facile de juger les modifications qui se produisent au cours des manipulations et par cela même d'en apprécier les imperfections.

Ainsi une étude approfondie basée sur les données scientifiques et la comparaison méthodique de toutes les techniques proposées par les pharmacologues et les pharmacopées étrangères nous permet d'envisager et de proposer des améliorations nécessaires en vue de fabrication plus rationnelle.

Cette association du scientifique et de praticien chargé d'appliquer des méthodes industrielles ne peut être que profitable au progrès et à l'évolution de la thérapeutique.

EXPOSÉ SOMMAIRE DES TRAVAUX

I

BOTANIQUE

A. — HISTOLOGIE

Structure de la racine de *Scorodosma fœtidum* Bunge. — *Journ. Pharm. Chim.* (6e série), **13**, p. 549-555, 1901.

L'Asa fœtida est produit par deux plantes de la famille des Ombellifères : 1° le *Narthex Asa fœtida* Falc. (*Ferula Narthex* Bois. *Peucedanum Asa fœtida* H. Bn); 2° le *Scorodosma fœtidum* Bunge. (*Ferula Asa fœtida* L., *Asa fœtida disgunensis* Kaempfer, *Peucedanum fœtidum* H. Bn.).

La racine de *Narthex* possède une structure régulière; il n'en est pas de même de celle du *Scorodosma*. Au cours de la tuberculisation de cette racine, il y a une fragmentation de la ligne cambiale assez analogue à celle que l'on trouve dans *Aconitum uncinatum* L. La ligne cambiale est extrêmement sinueuse et les *diverticulum* produits par ces sinuosités se séparent peu à peu de la ligne cambiale primitive et isolent des cordons libéro-ligneux dans le tissu parenchymateux.

Si l'on rapproche cette structure de celle de certains Aconits que nous avons spécialement étudiés (voir p. 65), on voit que les phénomènes de tuberculisation engendrent des anomalies de structure par dislocation de la ligne cambiale, très comparables dans leur aspect et peu différentes par leur mode de formation.

Recherches sur les pailles à chapeaux de Madagascar. Leur étude microscopique et leur caractérisation (en collaboration avec M. le Pr Perrot). —*Agricult. prat. pays chauds*, **10**, p. 203-213, 402-411. 1907.

Sur les pailles à chapeaux de Madagascar et sur quelques fibres de vannerie et de sparterie (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Revue Madasgascar*, **10**, p. 49-63, 1908.

Une industrie spéciale à Madagascar et que le service d'Agriculture de cette colonie a cherché à développer est celle de la fabrication des chapeaux de paille. Le « Panama » de Madagascar était couramment vendu dans les magasins parisiens vers 1910.

Il y avait un intérêt économique à étudier la structure anatomique de toutes les pailles qui servaient à la fabrication des chapeaux. En cas d'expertise l'identification devenait facile et d'autre part l'anatomie pouvait renseigner sur la valeur de telle ou telle espèce de paille.

Ces pailles devaient, en effet, leur solidité et leur souplesse à des paquets de fibres disposés sous l'épiderme. La disposition de ces paquets, leur volume, la longueur des fibres sont autant de données précieuses qui permettent de guider l'industriel sur la meilleure utilisation de la paille. D'autre part, l'étude du contenu cellulaire nous renseigne sur la possibilité d'obtenir un blanchiment rapide, de sorte que l'ensemble de ces connaissances nous fixe sur l'avenir économique du produit.

Nous avons aussi constaté que la paille de *Manarana* (*Phloga polystachya* Noronha, *Dypsis nodifera* Mart.) constitue un produit de très grande qualité dont la structure se rapproche de celle de la véritable paille de Panama.

Il en est de même de quelques pailles fournies par d'autres Palmiers, le *Dara* (*Phœnix reclinata* Jacq.), le *Lakatra*, d'origine botanique inconnue. Ces pailles ont cependant un avenir moins sûr que la première par suite de la présence de cellules à tanin qui gênent le blanchiment.

Nous avons ainsi étudié 25 pailles à chapeaux appartenant aux Palmiers, Cypéracées, Graminées. Parmi celles-ci l'*Ahibano : Cyperus* sp., l'*Harefo : Heleocharis plantaginea* H. Br., *le Penjy : Lepironia mucronata* Rich., l'*Haravolovary : Cyperus* sp., *l'Haravolo : Arundinella stipoides* Hack., méritent de retenir l'attention des industriels comme pailles de seconde qualité.

Contribution à l'étude des Anacardiacées de la tribu des Mangiférées. — *Ann. Sc. nat.*, (9 sér.), **11**, p. 1-29, 1910.

A l'instigation de M. Lecomte, qui avait spécialement étudié les Anacardiacées de l'Indochine, nous avons recherché si les caractères anatomiques de la feuille (la tige ayant fait l'objet d'études antérieures de M. Jadin) pouvaient venir en aide aux caractères tirés de la morphologie florale.

Nous avons pu ainsi vérifier que la classification anatomique concordait avec les données de la systématique.

Les genres *Bouea* et *Buchanania*, qui au point de vue floral présentent les plus grandes divergences, sont ceux qui anatomiquement s'écartent le plus des autres Mangiférées.

Le genre *Mangifera* est celui qui semble synthétiser tous les caractères



tirés des différents genres des Anacardiacées. Il se rattache étroitement aux genres *Gluta*, *Melanorrhea*, *Anacardium* et *Swintonia*, ce dernier genre établissant un terme de passage entre les *Mangifera* et les *Buchanania*.

Le schéma précédent rend compte de ces résultats.

B. — RECHERCHES MICROSCOPIQUES

Présentation d'une lamelle spéciale pour les recherches microchimiques. — IX[e] Congrès international de Pharmacie, Paris, p. 475, 1900.

Recherches microchimiques sur les Quinquinas (en collaboration avec M. Reimers). — *Bull. Sc. Pharm.*, **3**, p. 284-299, 1901.

Mes premières recherches sur la localisation des principes actifs ont porté sur les Quinquinas. En 1898, Lotsy avait publié une étude très complète de la localisation et de la répartition des alcaloïdes dans tous les organes de la plante et en avait tiré des conclusions fort intéressantes au point de vue de leur formation.

J'ai exposé les résultats de Lotsy et de Charpentier et mes investigations ont principalement porté sur les relations entre les composés tanniques et les alcaloïdes. J'ai ainsi constaté que le principe actif se trouve associé avec le tanin dans les cellules. Les éléments connus sous le nom de *laticifères*, *lacunes*, *canaux oléo-résineux*, sont des cellules

non ramifiées, non anastomosées ; elles sont cloisonnées à l'état jeune, mais perdent bientôt leurs cloisons de séparation. Leur contenu est de nature tannoïde, mais leur tanin diffère microchimiquement du tanin contenu dans les cellules à alcaloïdes.

Sur la localisation de l'Esculine et du Tanin dans le Marronnier. — *C. R. Ac. Sc.*, **136**, p. 902, 1903.

Recherches microchimiques sur quelques glucosides et quelques tanins végétaux. — *Th. Doct. Sc.*, Paris, 144 p. in-8°, 9 pl. col., 1903.

La localisation des glucosides et en particulier de l'esculine dans le Marronnier d'Inde a fait l'objet de ma thèse de doctorat ès sciences.

Les recherches de microchimie sur les glucosides étaient rares, car l'on manquait de réactifs généraux pour précipiter ces substances au sein de la cellule et on devait s'adresser aux réactions colorées, toujours délicates à obtenir sous le microscope.

J'ai été assez heureux pour trouver une méthode qui m'a permis de localiser l'esculine avec la plus grande netteté dans la cellule, d'en établir la répartition dans le végétal et d'en suivre les variations au cours de la germination et de la végétation annuelle.

J'ai ensuite étudié la répartition de l'acide esculitannique et montré ses rapports dans la cellule avec l'esculine à laquelle il est très vraisemblablement unie sous forme d'esculitannate.

J'ai constaté des faits analogues pour la fustine, la fraxine, la salicine pour lesquelles j'ai donné des méthodes de localisation. La daphnine que j'ai également localisée semble, au contraire, exister à l'état libre dans les cellules.

C'est de cette époque que datent mes premières recherches sur la Kola. J'ai tenté d'y localiser le glucoside caféique que l'on supposait exister dans la Kola fraîche. Mes résultats ne furent pas assez concluants, mais j'acquis, à cette occasion, la conviction que le tanin et la caféine existaient dans la même cellule. Ce fut cette constatation qui m'engagea à aborder alors l'étude de la composition chimique de la Kola fraîche.

Sur une réaction colorée chez les Lactaires et les Russules (en collaboration avec M. Arnould). — *C. R. Ac. Sc.*, **145**, p. 1199, 1907.

Lorsque nous avons tenté, M. Ronceray et moi de localiser et d'extraire l'orcine chez les Lichens, nous avons employé un réactif sulfovanillique de formule déterminée. Avec M. Arnould, nous avons essayé ce réactif sur les champignons récoltés au cours de nos excursions.

Tous les champignons essayés appartenant à diverses familles (Hyménomycète, Gastromycètes, Ascomycètes) ont donné la même réaction ;

dans la couche hyméniale, au contact du réactif, se développe une coloration rosée, de nuance et d'intensité variables, mais toujours très nette.

Au microscope on remarque que cette coloration est surtout marquée au niveau des basides fertiles ou non. Les autres tissus se colorent peu ou ne se colorent pas, la coloration étant toujours plus accusée dans la couche hyméniale. Les spores ne sont ordinairement colorées que dans la première période de leur développement.

Chez les Lactaires la coloration est double. Comme toujours les basides sont colorés en rose, tandis que les cystides prennent une teinte bleu foncé. Les laticifères, si abondants, prennent la même teinte et l'on voit avec grande évidence le rapport qui existe entre les laticifères et les cystides. Le fait avait été signalé par divers auteurs, CORDA, BOUDIER, PATOUILLARD, TOPIN pour certaines espèces, mais la démonstration en est rendue évidente grâce à la coloration des tissus. La coloration bleue des laticifères et des cystides est obtenue avec la même facilité et une intensité presque égale chez les Russules.

En appliquant méthodiquement ce réactif à l'étude de toutes les Russules, nous avons pu montrer que l'espèce linnéenne *R. integra* L. très variable de couleur et de dimension était en réalité constituée par deux espèces distinctes : l'une chez laquelle les cystides se colorent en bleu (*R. integra*) et l'autre où ils se colorent en rose comme le reste de l'hyménium. Nous avons donné à cette espèce le nom de *R. pseudo-integra*. Depuis M. R. MAIRE a confirmé cette différenciation.

L'emploi du réactif sulfovanillique peut donc rendre de grands services dans le cas de diagnose de deux espèces voisines ou d'espèces litigieuses.

Action du réactif sulfovanillique de Ronceray sur quelques composés chimiques et quelques végétaux (en collaboration avec M. ARNOULD). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 191-197, 1909.

A la suite de nos recherches sur la coloration des Champignons par le réactif sulfovanillique, nous nous étions proposé, avec M. ARNOULD, d'isoler le corps qui donnait cette coloration.

Avant d'aborder l'extraction de ce principe, nous avons voulu déterminer par des réactions *in vitro* à quel groupe chimique il pouvait appartenir. Nous avons donc fait agir ce réactif sur plus de 200 corps possédant les fonctions les plus diverses. Nous avons constaté que, contrairement à une opinion très répandue, peu de corps se colorent par action de l'acide sulfurique seul de concentration déterminée ou par le réactif sulfovanillique.

A l'inverse de ce qu'on aurait pu croire, certains corps comme les sucres, les glucosides, les alcaloïdes, et de nombreux composés phénoliques n'ont donné aucune réaction.

Les colorations rouges sont surtout obtenues avec les composés à fonctions phénol multiples (Résorcine, Orcine, Phloroglucine, Catéchine, Phlorydzine).

Les substances azotées possédant le groupement NH^2 se colorent au contraire en jaune intense.

Nous avons également essayé ce réactif sur les tiges ou écorces de nombreux végétaux. Ce sont naturellement les végétaux riches en tanin qui se colorent d'une façon intense (Fougères, Conifères, Rosacées, Ampélidées). Des végétaux parfois très voisins se comportent différemment, aussi la réaction pourrait-elle servir à l'identification ou à la diagnose de certaines drogues. L'écorce de Bourdaine peut ainsi se différencier de l'écorce du *Prunus Padus* qui s'y est parfois trouvée mélangée, de même le Thuya se différencie nettement des autres Conifères, etc.

Cette réaction microchimique employée avec discernement peut rendre service dans le traitement des végétaux, elle permet de suivre pas à pas l'extraction d'un corps parfois inconnu en donnant un moyen rapide de suivre la marche de l'opération.

Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. — *Th. Agrégation*, Paris, 1914. Préface de M. le Pr Guignard, de l'Institut.

J'ai fait de l'étude de la localisation et du rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux le sujet de ma thèse d'Agrégation. Le problème étudié est d'un grand intérêt : théorique pour le biologiste, pratique pour le pharmacologue.

Dans la première partie de l'ouvrage, on trouvera l'exposé de tous les essais de localisation depuis les premières recherches d'Errera (1887) jusqu'en 1914. J'ai complété cet important travail de bibliographie en vérifiant, dans presque tous les cas, les résultats indiqués.

L'ensemble des documents ainsi réunis et discutés pourra être des plus utiles aux chercheurs de l'avenir.

Dans la seconde partie, j'ai envisagé le problème du point de vue dynamique, c'est-à-dire exposé les faits connus concernant les variations, les migrations des glucosides et alcaloïdes, ainsi que les diverses théories que l'on a proposées de leur rôle et de leur signification biologique.

La signification biologique des alcaloïdes est encore actuellement difficile à concevoir. Le problème reste entier, aucune des hypothèses émises ne suffit à expliquer la majorité des faits.

J'ai proposé la conception suivante sur le rôle des glucosides : ceux-ci doivent être considérés comme une forme de *mobilisation* des déchets de l'activité cellulaire. Dans la molécule glucosidique, le sucre ou l'hydrate de carbone, en se combinant au reste aromatique, inutile ou même nocif pour la cellule, servirait de *solubilisateur* à ces corps et de *convoyeur* à ces résidus.

Cette interprétation trouve un sérieux appui dans l'examen des phénomènes de même ordre que l'on constate expérimentalement chez les animaux. Les substances nocives que l'on introduit dans l'organisme animal sont éliminées sous forme de glycuronates qui peuvent être considérés comme des glucosides chez lesquels l'acide glycuronique représente la molécule hydrocarbonée; le nombre des dérivés glycuroniques, dont on a constaté la formation chez l'animal, dépasse soixante (dérivés d'alcools, de phénols, d'aldéhydes, de carbures, d'acides). Ciamician et Ravenna ont réalisé des faits analogues chez les végétaux; en inoculant de la saligénine à de jeunes plants de maïs, ils ont constaté la formation de salicine. Ainsi la cellule végétale et la cellule animale utiliseraient les mêmes processus de défense vis-à-vis des substances nocives qu'elles sont incapables de détruire.

J'ai exposé cette hypothèse dans les différentes publications suivantes:

Rôle des glucosides chez les végétaux. — *Bull. Sc. Pharm.*, 22, p. 99-110, 1915.

Rôle des alcaloïdes chez les végétaux. — *Bull. Sc. Pharm.*, 22, p. 202-214, 1915.

Le rôle des glucosides en biologie. — *Rev. Gén. des Sc.*, 15 Juin 1921.

II

MATIÈRE MÉDICALE

Matériaux pour servir à l'histoire des Cinchona, ***Cinchona robusta*** Trimen (en collaboration avec M. Reimers). — *Bull. Sc. Pharm.*, 7, p. 383-386, 1903.

Etude d'un hybride riche en Cinchonine et Cinchonidine dont la culture avait été proposée à une époque ou la culture du Quinquina ne donnait aucun bénéfice aux planteurs.

La question des Quinquinas et les colonies françaises (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 529-536, 1907; *Quinzaine coloniale*, **11** (2e sem.), p. 780-783, 1907.

Au cours de la direction de la thèse de M. Reimers (1) sur les Quinquinas de culture, en 1900, j'ai dû me familiariser avec les importantes questions intéressant la culture des Quinquinas. Je n'ai jamais cessé de m'y intéresser par la suite.

En 1907, avec M. le Pr Perrot, nous recommandions la culture des Quinquinas par l'Administration partout où elle était possible dans nos colonies, pour les besoins de la colonie même. Déjà à cette époque, le côté *commercial ne semblait guère devoir retenir notre attention.* Nous faisions remarquer « qu'en cas de conflit entre grandes nations, il arriverait que le stock de quinine deviendrait insuffisant dans nos colonies privées de toute relation avec la Métropole, et que, dans ce cas, il serait bon qu'elles puissent s'approvisionner sur place.

Au cours de la guerre, l'approvisionnement en quinine du Service de Santé fut considérablement gêné par les exigences des pays producteurs, de sorte que la culture des Quinquinas que nous préconisions dans un but tout particulier doit être envisagée de nouveau en dehors de toute préoccupation commerciale. Les efforts de M. le Pr Perrot et de l'Office des Matières premières se portent actuellement sur l'introduction de

1. M. N. Reimers : *Les Quinquinas de culture*, Paris, 1900, in-8°, 220 p.

cette culture dans diverses colonies qui pourraient le cas échéant devenir régulateurs du marché de la Quinine, pour le plus grand profit de l'industrie française.

Sur une nouvelle gomme susceptible de diverses applications (en collaboration avec M. Lefèvre). — *Congrès coloniaux français*, XVIe section, p. 15-20, 1904; *Bull. Sc. Pharm.*, **10**, p. 17-22, 1904.

La gomme d'*Anogeissus pendula* Edgw. voisine de la Gomme *Ghati* produite par l'*Anogeissus latifolia* Wall., mais s'en différenciant par sa solubilité, aurait des propriétés supérieures à la gomme ordinaire. La viscosité des solutions aqueuses pourrait la faire employer avec avantage dans la préparation des tablettes, émulsions, etc.

La fleur de Thé (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 392-396, 1907; *Agricult. prat. des pays chauds*, **9**, p. 165-170, 1907.

La fleur de thé est récoltée et utilisée couramment au Tonkin et son introduction en France a été tentée vers 1906, lors de l'exposition coloniale de Marseille. Après étude anatomique, nous avons indiqué la composition chimique de cette matière première qui contient jusqu'à 2 pour 100 de caféine.

Essai d'une terminologie des corps désignés généralement sous le nom de « tanins » (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 189-191, 1909.

On sait combien il est difficile, en chimie végétale, de définir un tanin. Au point de vue de leur composition chimique, les corps désignés sous ce nom sont très différents les uns des autres. Dans le but de faciliter l'entente au point de vue de la spécification et de l'analogie à établir entre ces différents produits, nous avons proposé une terminologie permettant d'éviter bien des confusions dans l'exposé des propriétés de ces corps.

Recherche de la colophane dans le baume de Tolu (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **15**, p. 636, 1908.

Méthode rapide, pour rechercher de petites quantités de Colophane dans le baume de Tolu, basée sur la différence de solubilité de ces produits résineux dans le sulfure de carbone. L'extrait sulfo-carbonique évaporé est repris dans l'éther de pétrole sur lequel on fait la réaction à l'acétate de cuivre. On peut ainsi déceler 1 à 2 % de colophane dans le baume de Tolu.

Analyse d'une Scammonée naturelle (en collaboration avec M. G. Fluteaux). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 15-16, 1910.

Examen d'une *Scammonée naturelle authentique* qui nous a permis de constater que le pouvoir rotatoire de la résine soluble dans l'éther était de α_D = — 24°26. Cette analyse confirme l'opinion de M. Guigues qui prétend que la résine de Scammonée naturelle a un pouvoir rotatoire variant de α_D = — 18°30 à α_D = — 25° sans jamais dépasser ce chiffre.

III

CHIMIE VÉGÉTALE

A. — RECHERCHES SUR LE NÉTÉ (*Parkia biglobosa* Benth.)

Recherches sur la pulpe et la farine de Nété. — *C. R. Ac. Sc.*, **146**, p. 187-188, 1908.

Recherches sur la pulpe de Nété (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Soc. Acclimat.*, **55**, p. 92-97, 1908.

Sur une cause d'erreur dans la détermination du pouvoir rotatoire de certaines pectines (pectine du Nété) (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 71-75, 1910.

La pulpe de *Nété*, improprement appelée farine de *Nété*, est produite par les gousses du *Parkia biglobosa Benth.* Les graines sont entourées d'une pulpe d'origine endocarpienne, de formation comparable à celle du Tamarin, mais alors que dans ce genre la pulpe est compacte et a une consistance d'extrait, elle est au contraire, chez le *Parkia*, sèche et friable à la maturité. Les noirs sont très friands de cette pulpe et l'utilisent comme substance alimentaire.

Cet emploi est parfaitement justifié, car nous avons montré qu'elle renferme près de 50 % de matières sucrées dont 25 % de saccharose et 20,50 % de glucose et lévulose (sucre interverti). La pulpe contient également une forte proportion d'une pectine qui se caractérise par son pouvoir dextrogyre très élevé.

Au sujet de cette pectine nous avons été amenés à faire une remarque concernant l'obtention du pouvoir rotatoire de ces substances hydrocarbonées.

Lorsqu'on prend le pouvoir rotatoire d'une pectine, il est indiqué de retrancher le poids des cendres du poids de la substance dissoute. Cette précaution n'est pas suffisante en ce qui concerne certaines pectines et en particulier les pectines de fruits. Ces dernières peuvent entraîner. lors de leur précipitation, des sels organiques eux-mêmes actifs sur la

lumière polarisée et qui interviennent pour diminuer le pouvoir rotatoire; peu de sels organiques ont en effet une déviation polarimétrique aussi élevée que celle des pectines.

Il est préférable dans ce cas de dialyser la pectine par de l'eau chlorhydrique à 5 pour 1000, puis finalement par l'eau distillée. On précipite alors de nouveau la pectine ainsi purifiée.

La pectine de *Parkia* avant dialyse avait un pouvoir rotatoire positif α_D = + 209°66 ; après traitement on trouve α_D = + 233°91.

B. — RECHERCHES SUR LE MARRON D'INDE
(*Esculus Hippocastanum* L.)

Sur l'huile de Marron d'Inde (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 68-72, 1907; *C. R. Soc. Biol.*, **62**, p. 117, 1907.

De l'utilisation du Marron d'Inde. — *C. R. Ac. Sc.*, **165**, p. 345-347, 1917.

Le Marron d'Inde contient trois substances qui ont été utilisées tour à tour par l'industrie ou la thérapeutique : la *saponine*, *l'huile*, *l'amidon*.

La *saponine* est un vaso-constricteur employé fréquemment contre les hémorroïdes. Avant de prendre place parmi les médicaments les plus efficaces contre les affections veineuses du petit bassin, le Marron d'Inde était couramment employé dans la médecine populaire.

L'*huile* qui fut préconisée contre certaines affections rhumatismales ne peut s'obtenir ni par pression, ni par action d'un dissolvant sur la graine fraîche. La méthode qui permet de la préparer est tout au moins curieuse. Il est indispensable de faire fermenter le marron pour en extraire l'huile. Voici le résumé de cette préparation d'après Genevoix. Les marrons sont râpés et abandonnés pendant quelques jours à une fermentation libre. La pulpe est ensuite chauffée avec de l'eau, puis additionnée d'acide sulfurique dans la proportion de 2 pour 100. Après deux heures d'ébullition, la fécule est transformée en dextrine et glucose. On continue l'ébullition pendant deux heures en renouvelant l'eau évaporée. L'huile contenue dans le marron surnage; elle est séparée et filtrée

Pour certains auteurs, la production de la matière grasse serait le résultat d'une fermentation ou d'une action microbienne s'exerçant aux dépens de la matière amylacée.

La réalité est bien plus simple ; l'huile ne résulte pas d'une fermentation. Elle existe toute formée dans la graine où elle se trouve émulsionnée et retenue par la saponine du marron. Cette émulsion n'est pas dé-

truite par les solvants, tels que le sulfure de carbone, l'éther acétique, le chloroforme, la benzine, la ligroïne.

Le dédoublement par action de l'acide détruit la saponine et libère l'émulsion, ce qui permet l'extraction de la matière grasse sans intervention d'action fermentaire.

L'amidon que l'on a songé à utiliser comme substance alimentaire aux époques de disette existe dans le marron d'Inde dans la proportion de 20 à 25 %. Parmentier en avait déjà proposé l'emploi en 1771. Au cours de la guerre, le marron d'Inde fut récolté et l'amidon qu'il renferme fut utilisé pour préparer de l'alcool. Pressenti par le service de l'Intendance sur la possibilité de l'employer dans l'alimentation (fabrication de pâtes alimentaires, etc.), nous avons montré que l'on pouvait parfaitement priver la farine de marron d'Inde de l'amertume que lui communique la saponine par un simple lavage à l'eau chlorhydrique au 1/1.000 suivi d'un lavage à l'eau ordinaire. Des féculeries ont été autrefois installées aux environs de Paris pour l'extraction de l'amidon du marron ; elles ne purent réussir par suite de difficultés économiques (ramassage, transport, etc.) qui pouvaient se surmonter plus facilement pendant la guerre au moyen d'une organisation bien établie.

L'emploi restreint de la graine, le peu de valeur du bois, la coloration des écorces qui ne sont guère utilisables en tannerie, sont autant de raisons pour entraver l'avenir économique du Marronnier d'Inde, contrairement à une opinion assez répandue.

C. — RECHERCHES SUR LA KOLA

Sur un nouveau principe cristallisé de la Kola fraîche. — *C. R. Ac. Sc.*, **144**, p. 1162, 1906 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 646, 1907.

Recherches récentes sur la chimie de la Kola fraîche; préparation de la Kolatine cristallisée. — *Ber. d. d. pharm. Gesell.*, **18**, p. 345-354, 1908.

A propos de la composition chimique des noix de Kola. — *Bull. Soc. Thér.*, 29-32, 1908. *Bull. Gén. Thérap.*, **155**, p. 106-110, 1908.

Action pharmacodynamique de la Kolatine (en collaboration avec M. J. Chevalier). — *C. R. Ac. Sc.*, **145**, p. 354, 1907 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 648, 1907.

Sur un second principe cristallisé retiré de la Kola fraîche. — *Congrès international de Pharmacie de Bruxelles*, p. 158-160, 1910.

Sur un second composé cristallisé de nature phénolique retiré de la Kola fraîche ou stabilisée. — *Bull. Sc. Pharm.*, **18**, p. 138-140, 1911.

Sur la composition chimique des noix de Kola. « Revue » (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 576-593, 1907.

La Kola fraîche a une action différente de la Kola sèche et les nègres si friands de la première se soucient fort peu de la seconde.

Jusqu'en 1907 on n'avait isolé de la Kola que la caféine et des traces de théobromine.

La kolanine de Knebel (rouge de Kola de Heckel) glucoside se dédoublant en 4 molécules de glucose, de la caféine et du rouge de Kola de Knebel, n'était qu'un produit extractif amorphe et nullement défini.

Nous avons isolé de la Kola fraîche une substance parfaitement cristallisée à laquelle nous avons donné le nom de *kolatine-caféine* pour rappeler qu'elle est facilement dissociable en ces deux composés.

La kolatine-caféine sèche renferme 33,17 % de caféine. Elle ne cède pas trace de caféine au chloroforme sec; par addition d'eau la dissociation se produit; elle est fonction de la quantité et de la température de l'eau. Par des épuisements longs et répétés on arrive alors à enlever toute la caféine et il reste la *kolatine.*

La kolatine est un composé qui cristallise en aiguilles prismatiques fragiles. Elle est assez peu soluble dans l'eau, d'autant moins soluble qu'elle est plus pure. Très soluble dans les alcools méthylique et éthylique, l'acide acétique, l'acétone ; extrêmement peu soluble dans l'éther, pratiquement insoluble dans la benzine, le chloroforme, la ligroïne.

Elle fond à 148° (fusion instantanée au bloc Maquenne). Elle ne possède pas de pouvoir rotatoire.

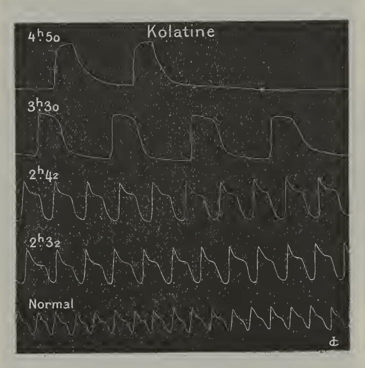
Elle donne avec le perchlorure de fer une coloration vert émeraude, virant au rouge avec l'ammoniaque ou la soude et au violet avec le carbonate de soude. Cette coloration est identique à celle que donnent les dérivés pyrocatéchiques.

Ce corps n'est pas acide, il ne décompose pas le bicarbonate de potasse en solution et cependant sa solution aqueuse colore très faiblement le papier de tournesol. Il réduit complètement à froid le nitrate d'argent ammoniacal; à chaud, la liqueur de Fehling. Il précipite l'acétate de plomb, le bichromate de potasse, l'acétate de cuivre, ne précipite ni l'émétique, ni l'albumine.

Contrairement au kolatannin de Knox et Prescott, il ne précipite pas la quinine. La solution mère d'où est retirée la kolatine donne au contraire un précipité abondant. Ce fait permet d'affirmer que le produit isolé par Knox et Prescott est un mélange de composés tanniques.

La solution aqueuse de kolatine rougit peu à peu en présence des alcalis, même d'une trace d'ammoniaque. Par ébullition prolongée la solution se colore peu à peu. Additionnée de ferments oxydants elle ne tarde pas à rougir et au bout d'un temps variable, quelquefois assez long, il se forme un dépôt rougeâtre.

Les essais que nous avons entrepris en vue de l'établissement de la constitution de ce composé ne nous ont donné aucun résultat appréciable et nos efforts sont restés vains. Nous pouvons seulement dire que la kolatine est un corps à fonctions phénoliques, se rapprochant du tanin et jouissant de réactions qui permettent de lui attribuer des relations chimiques avec la catéchine. Sa constitution ne pourra être abordée avec quelques chances de succès que lorsque *celle de la catéchine sera établie.*



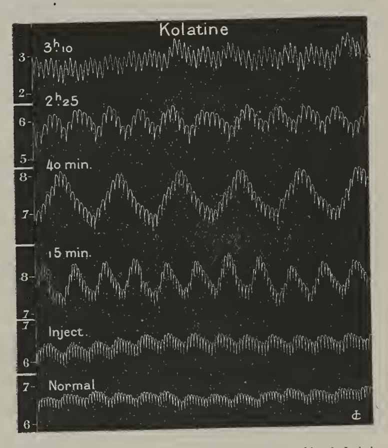
Grenouille 20 gr. Injection de 0,01 gr. de Kolatine sous la peau de la cuisse. Arrêt du cœur au bout de 17 heures. Cardiographe Verdin Vibert.

Cette étude a été reprise en 1929 par Casparis et en 1930 par Freudenberg et Œtsler qui ont tous deux confirmé la présence de composés du groupe des catéchines combinés à la caféine. D'après les premiers auteurs ce serait la d. catéchine et la l. catéchine, mais la vérification de ces résultats doit être faite.

Avec Chevalier nous avons étudié l'action physiologique de cette kolatine. C'est un corps peu toxique qui peut être injecté par voie intraveineuse à la dose de 1 gr. par kilogramme sans déterminer d'accidents graves.

Contrairement à la caféine, son action est nulle sur la contractilité

musculaire et la courbe de contraction n'est modifiée ni dans sa forme ni dans sa grandeur, sous l'influence de doses même assez fortes. Chez les animaux à sang chaud, l'injection de kolatine détermine un léger ralentissement des contractions cardiaques, une augmentation de leur énergie et une légère augmentation de la pression sanguine.



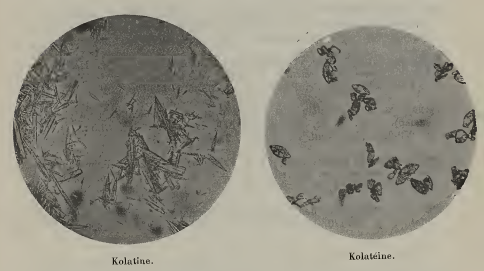
Chien 5 kg. chloralosé. Pression fémorale avec le Kymographion de Ludwig. Injection intra-veineuse d'une solution de Kolatine dans le sérum physiologique à 37°, 5 gr. de Kolatine à intervalle de 40 minutes. Survie du chien.

Ce qui est important, c'est de constater l'antagonisme relatif qui existe entre l'action de la caféine et celle de la kolatine aussi bien sur les muscles que sur le système nerveux central. Cet antagonisme est susceptible d'empêcher l'action contracturante des fortes doses de caféine sur les muscles, et en particulier sur le myocarde, ce qui constitue l'une des principales contre-indications de son emploi en thérapeutique.

La kolatine n'existant plus dans les noix sèches ou dans la préparation pharmaceutique de cette drogue, la différence d'action entre kola fraîche et sèche se trouve ainsi en partie expliquée.

Dans la kola sèche, c'est surtout l'action de la caféine que l'on observe; dans la kola fraîche, tandis que l'action tonique de la caféine et celle de la kolatine sur les muscles s'ajoutent, l'accélération des battements cardiaques provoqués par la caféine est contre-balancée par l'action inverse de la kolatine.

Cette action physiologique de la kolatine-caféine a fait depuis l'objet de recherches de la part de M. Martinesco ; il a confirmé que la kolatine-caféine est un toni-musculaire puissant, dont les effets se produisant plus



Kolatine. Kolatéine.

tardivement que ceux de la caféine sont d'une durée plus longue et d'une intensité plus marquée. Ces expériences ont confirmé l'antagonisme partiel entre l'action de la kolatine et celle de la caféine; la kolatine-caféine ne présente pas l'effet contracturant de la caféine et il est vraisemblable que c'est la présence de kolatine fixée à son noyau qui lui enlève cette propriété.

En 1911 nous avons isolé un second corps de la kola fraîche se rapprochant de la kolatine et auquel nous avons donné le nom de kolatéine.

Les réactions de ce composé sont en tous points comparables à celles de la kolatine, mais il diffère nettement de cette dernière par son point de fusion qui est de 257°-258° au lieu de 148°.

La théorie des médicaments antagonistes et synergides existant dans les plantes reçoit ici une démonstration objective.

D. — RECHERCHES SUR LES PRIMEVÈRES
(*Primula officinalis* Jacq).

Sur le mode de production de l'essence dans la racine de *Primula officinalis* Jacq (en collaboration avec Mme Ducher). — *Bull. Sc. Pharm.*, **13**, p. 536-539, 1906.

Sur l'existence dans le *Primula officinalis* Jacq, de deux nouveaux glucosides dédoublables par un ferment (en collaboration avec M. Mascré). *C. R. Ac .Sc.*, **149**, p. 947, 1909.

Recherches chimiques et biologiques sur les Primulacées et en particulier sur la racine de *Primula officinalis* Jacq. (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 695-705, 1909.

Etude des essences de Primevère (en collaboration avec MM. Mascré et Vischniac). — *Bull. scientif. et indust.* de la maison Roure-Bertrand, p. 1-66, 1912; *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 577-598, 648-670, 1912.

Caractères et composition du Primevérose (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, **169**, p. 871, 1919; *Bull. Soc. Chim.* (4), **27**, p. 259-263, 1920; *Bull. Sc. Pharm.*, **27**, p. 13-16, 1920.

Constitution du Primevérose, de la Primevérine et de la Primulavérine (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, **169**, p. 975, 1919; *Bull. Soc. Chim.* **5**, p. 263-266, 1920.

Sur les constituants des Essences de Primevère. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **1**. p. 163-170, 1919; *Bull. Sc. Pharm.*, **27**, p. 67-70, 1920.

Les diverses études antérieures sur la composition chimique de la racine de *Primula officinalis* Jacq. avaient permis d'en extraire une *saponine* (Hünefeld, Mutschler), la *volémite* (Bougault, Allard). Hünefeld, Mutschler, Brunner avaient étudié très succinctement l'essence de primevère.

En 1906, avec la collaboration de Mme Ducher, j'avais montré que l'essence de Primevère se formait par suite d'un phénomène fermentaire. Il existe dans la plante un ferment dont l'action sur des principes de nature glucosidique donne de l'essence. En préparant d'une part, une solution de titre inconnu de glucoside générateur, d'autre part, avec la racine de *Primula*, puis avec les sépales, une poudre fermentaire, on obtient par contact des deux produits une essence reconnaissable à son odeur anisée, et à la coloration bleue qu'elle donne avec le perchlorure de fer.

J'ai alors entrepris l'extraction des glucosides et l'étude de leur constitution. Cette étude nécessitait l'obtention de quantités notables de principes. Je n'ai pas hésité, avec la collaboration de mes élèves Mascré et

Vischniac, à soumettre aux traitements convenables plus de 500 kilogr. de Primevère, travail considérable qui nous a permis d'étudier complètement les produits isolés.

L'extraction des glucosides, auxquels nous avons donné les noms de *primevérine* et *primulavérine*, est laborieuse et leur séparation délicate. Les traitements sont longs et minutieux, le rendement est de 1 gr. environ pour 1.000 gr. de racines fraîches.

Par des cristallisations fractionnées le produit brut a pu être scindé en primevérine pure et il reste un mélange eutectique de primevérine et de primulavérine.

Primevérine. — La primevérine (primevéroside) est un glucoside cristallisé, anhydre, fondant au bloc Maquenne à 203°-204° (point de fusion corrigé : 206°), de pouvoir rotatoire α_D = — 71°,53, de formule $C^{20}H^{28}O^{13}$. L'hydrolyse par les acides donne, pour une molécule de glucoside, deux molécules de monose (dont l'une au moins n'est pas du glucose), et une molécule d'*éther méthylique de l'acide* β *-méthoxyrésorcylique.* La diméthylation de cet éther par la méthode de Zeisel donne la *résorcine*.

La formule développée du glucoside serait donc :

```
        C — CO — O — CH³
   HC/ \C — O — (C¹¹H¹⁹O⁹)
   HC\ /CH
        C — O — CH³,
```

la formule de l'essence provenant de ce glucoside étant :

```
        C — CO — O — CH
   HC/ \C — OH
   HC\ /CH
        C — O — CH³,
```

et celle de l'acide β -méthoxyrésorcylique :

```
        C — COOH
   HC/ \C — OH
   HC\ /CH
        C — O — CH³.
```

L'hydrolyse fermentaire donne, comme précédemment, l'éther méthylique de l'acide β -méthoxyrésorcylique et un biose, le primevérose, dont on donnera plus loin la constitution.

Primulavérine (primulavéroside). — A la suite de cristallisations répétées au sein de l'éther acétique, on obtient, en même temps que la pri-

mevérine, un principe cristallisé fondant à 163° (P. F. cor.) et de pouvoir rotatoire $\alpha_D = -66°,65$. C'est à ce principe que nous avons donné le nom de primulavérine.

Lorsqu'on soumet ce principe à l'hydrolyse acide ou fermentaire, on obtient les mêmes sucres que pour la primevérine, avec une essence de composition différente. Celle-ci est formée des *éthers de l'acide* β *-méthyoxyrésorcyclique* et de *l'acide méta-méthoxysalicylique*. N'ayant jamais pu séparer du principe fondant à 163° la primevérine (P. F. = 206°), on doit donc considérer le corps appelé primulavérine comme résultant d'une cristallisation de deux substances isomorphes : la primevérine, étudiée d'autre part, et la primulavérine proprement dite. On peut, cependant, conaissant les produits de dédoublement de ce dernier, déterminer sa formule de constitution, parallèle à celle de la primevérine.

Le biose est le même dans les deux cas (*primevérose*), mais l'acide β -méthoxyrésorcylique est remplacé par l'acide méta-méthoxysalicylique dans la primulavérine. La formule de celle-ci est donc :

C — CO — O — CH^3
HC ⁄ ╲ C — O — $(C^{11}H^{19}O^9)$
CH^3 — O — C ╲ ⁄ CH
CH

la formule de l'essence étant :

C — CO — O — CH^3
HC ⁄ ╲ C — OH
CH^3 — O — C ╲ ⁄ CH
CH

et celle de l'acide méta-méthoxysalicylique ou gentisique :

C — COOH
HC ⁄ ╲ C — OH
CH^3 — O — C ╲ ⁄ CH
CH.

Primevérose. — Nous avons repris plus tard l'étude du primevérose afin d'achever d'en établir la constitution.

Celui-ci fond à 209°-210° (P. F. instantané au bloc Maquenne). Il possède la multirotation.

L'étude des produits d'hydrolyse de ce sucre montre qu'il est formé d'une molécule de glucose et d'une molécule de xylose, la fonction

aldéhydique libre du biose appartient au reste du glucose. La formule de ce sucre est par conséquent la suivante :

$$\underbrace{CHO - (CHOH)^4 - CH^2}_{\text{Reste de glucose.}} - O - \underbrace{CH - CH - (CHOH)^2 - CH^2OH}_{\text{Reste de xylose.}}$$

(les deux CH réunis par un pont O)

Il résulte de ce qui précède que la formule des deux glucosides complètement connue devient :

C — CO — O — CH^3
HC⁄⁄ \C — O — CH — CH — $(CHOH)^2$ — CH^2O — CH — CH — $(CHOH)^2$ — CH^2OH
  \ O /   \ O /
HC CH
C — OCH^3

Primevérine.

C — CO — O — CH^3
HC⁄⁄ \C — O — CH — CH — $(CHOH)^2$ — CH^2O — CH — CH — $(CHOH)^2$ — CH^2OH
  \ O /   \ O /
CH^3O-C CH
CH

Primulavérine.

Essences de Primula officinalis. — L'essence de racines est constituée par le mélange des éthers méthyliques de l'acide β -méthoxyrésorcyclique, et de l'acide métaméthoxysalicylique; le premier domine : il représente le *camphre de Primula* des auteurs.

L'essence de fleurs renferme les mêmes éthers que l'essence de racines — fait d'un grand intérêt biologique — accompagnés de 10 à 15 % de matière insaponifiable.

Etude de la primevérase. — Le ferment trouvé chez le *Primula officinalis* se rencontre chez d'autres plantes de la même famille, comme on le verra tout à l'heure. L'expérience montre qu'elle est différente de l'émulsine, de l'invertine, de la myrosine.

La nature des produits formés dans l'hydrolyse de nos glucosides (éthers de l'acide β -méthoxyrésorcylique et de l'acide m-méthoxysalicylique) rapprochant ceux-ci des glucosides générateurs de salicylate de méthyle, il était particulièrement indiqué de soupçonner une parenté entre la *bétulase* ou *gaulthérase* et la *primevérase*.

En faisant réagir les poudres fermentaires préparées avec *Primula officinalis* Jacq, *Monotropa hipopytis* L., *Gaultheria procumbens* L., *Betula lenta* L., sur les glucosides de la Primevère, et d'autre part, sur les liquides préparés avec les mêmes plantes et renfermant leurs glucosides, on peut conclure qu'il y a, sinon identité, du moins parenté très voisine entre ces ferments.

Chez le *Primula oficinalis*, les essais de localisation montrent que le ferment existe surtout dans le cylindre central de la racine et dans les organes aériens, autour des faisceaux libéro-ligneux (hampe florale, pédoncule floral, pétiole, feuille), et dans les cellules épidermiques du calice et surtout de la corolle.

Répartition de la primevérase et des glucosides dans la famille des Primulacées. — La primevérase se retrouve chez d'autres Primulacées. Elle est accompagnée, chez certaines espèces, de principes dédoublables aux dépens desquels elle provoque la formation d'essences dont l'odeur rappelle ou non celle du *Primula officinalis*. D'autres espèces renferment le ferment, mais non les glucosides, et ne donnent pas d'essence.

L'odeur peut être variable, comme le montre le tableau suivant :

ODEUR ANISÉE	ODEUR de salicylate de méthyle ou d'amyle	ODEUR de coriandre	ODEUR NULLE
P. officinalis Jacq. . .	*P. grandiflora* Lam.	*P. auricula* L.	*P. elatior* Hill.
P. Kevensis Hort. . . .	*P. acaulis* Hill.	*P. pannonica* A. Kern.	*A. integrifolia.*
P. verticillata Forsk. .	*P. frondosa* Janka.	*P. Palinuri* Petagn.	»
P. capitata Hook . . .	*P. cortusoides* L.	»	»
P. megasæfolia Boiss. .	*P. obeonica* Hance.	»	»
P. Poissonii Franch . .	»	»	»
P. rosea Boyle	»	»	»
P. mollis Nutt.	»	»	»
P. Forsterii Stein . . .	»	»	»
P. Japonica A. Gray. .	»	»	»
Dodecathcon Meadia L.	»	»	»

Chez les *Lysimachia*, on obtient une odeur faible de salicylate de méthyle avec les racines du *L. nemorum* L.; on n'obtient rien avec *L. vulgaris et L. nummularia* L.

La racine de *Dodecatheon Meadia* L. donne, par froissement, une odeur anisée; celle d'*Anagallis arvensis* L. une odeur de valériane.

Les espèces suivantes renferment le ferment, mais ne donnent pas d'essence.

Samolus Valerandi L., *Lysimachia vulgaris* L., *L. nemorum* L., *L. nummularia* L., *Anagallis arvensis* L., *Hottonia palustris* L., *L. Glaux maritima* L., *Cyclamen latifolium* Sibth et Sm.

Cet ensemble de recherches constitue un très important travail. La découverte chez les Primulacées d'un ferment non signalé encore, et chez la plupart d'entre elles, des glucosides dédoublables par ce ferment est surtout intéressante quand on remarque qu'il y a ainsi parenté chimique entre les Ericacées et les Primulacées, voisines au point de vue botanique.

Surtout, ces études ont pu être complètement achevées. La constitu-

tion des glucosides et de leurs produits de dédoublement a été établie d'une façon complète. Ainsi, nos connaissances en chimie végétale s'enrichissent de principes nouveaux, absolument définis. Les glucosides dont la constitution est complètement connue sont peu nombreux, alors que la connaissance de la structure chimique peut seule conduire à résoudre le problème de leur origine et de leur signification.

Le Primevérose a depuis été isolé de nombreux végétaux et apparaît comme un biose très répandu dans la nature.

E. — RECHERCHES SUR LA TORMENTILLE (*Potentilla Tormentilla* Neck.)

Sur le Tormentol; principe cristallisé extrait du *Potentilla Tormentilla* Neck (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, 160, p. 77-79, 1915.

Le Tormentol (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 17-24, 1915.

Nous avons extrait de la Tormentille (*Potentilla Tormentilla* Neck.) un nouveau produit cristallisé dont nous avons poussé l'étude aussi complètement que possible. Cette substance, qui renferme une ou plusieurs fonctions alcool, a été désignée sous le nom de *Tormentol*. C'est un produit blanc, soyeux, cristallisant en fines aiguilles.

La composition du Tormentol paraît fort complexe. Le résultat de la combustion, rapproché de celui de la cryoscopie, conduit à la formule $C^{33}H^{50}O^{10}$ pour le produit anhydre et $C^{33}H^{50}O^{10}$, $5H^2O$ pour le produit hydraté. Son point de fusion est 227°228°. Son pouvoir rotatoire calculé sur le produit anhydre est $\alpha_D = + 10°78$. C'est un produit saturé, neutre, non azoté; il ne se combine ni avec la semi-carbazide, ni avec la phénylhydrazine, mais fournit avec les acides acétique, propionique et benzoïque des éthers que nous n'avons pu obtenir cristallisés. Il se forme un mélange de produits qui entravent la cristallisation.

En saponifiant le Tormentol par la potasse alcoolique on obtient un acide et un alcool, dont les points de fusion sont tous deux plus élevés que celui du produit primitif. Le Tormentol est donc éther en même temps qu'alcool.

Ce Tormentol présente une réaction colorée caractéristique. En le chauffant pendant quelques minutes au bain-marie avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, on obtient un liquide d'une belle coloration violette ; cette coloration disparaît par addition d'un excès d'eau ou d'alcool.

Les méthodes de saponification, d'éthérification, d'oxydation ne nous ont pas donné jusqu'ici de produits cristallisés permettant d'entrevoir la constitution de ce corps.

F. — RECHERCHES SUR LA VALÉRIANE
(*Valeriana officinalis* L.)

Sur les alcaloïdes de la Valériane (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, **172**, 1059, 1921.

En 1893, Waliszewski avait signalé la présence de deux alcaloïdes dans la racine de Valériane ; l'un soluble dans l'éther : la *Chatinine ;* l'autre insoluble : la *Valérine.* Cette observation n'avait pas rencontré l'accueil



Picrate de chatinine,

qu'elle méritait et aucun ouvrage de Matière Médicale ne mentionnait ces deux alcaloïdes.

Au cours de recherches sur la nature du principe actif de la Valériane fraîche, nous avons été amenés à isoler ces alcaloïdes et à confirmer et compléter sur certains points le travail de Waliszewski. La racine de Va-

lériane contient bien deux alcaloïdes, l'un soluble et l'autre insoluble dans l'éther. La chatinine s'y trouve en plus grande abondance.

On obtient difficilement des sels cristallisables, toutefois le chlorhydrate de chatinine a pu être préparé; il fond à 115° au bloc Maquenne, mais commence à s'altérer vers 100°. Le picrate s'obtient très facilement, il fond à 97°98°.

La quantité d'alcaloïdes contenue dans la racine de Valériane est faible· il en existe environ 0 gr. 10 par kilogramme de racines fraîches. Il y a trois parties de chatinine pour une de valérine.

L'action physiologique de ces bases est faible et l'effet thérapeutique de la Valériane ne doit pas être rapporté aux alcaloïdes.

G. — RECHERCHES SUR LA VANILLE (*Vanilla planifolia* L.)

Sur la composition chimique des fruits verts de Vanille et le mode de formation du parfum de la Vanille. — *C. R. Ac. Sc.*, **179**, p. 70-72, 1924.

Jusqu'alors, les recherches chimiques sur les fruits du Vanillier n'avaient été entreprises que sur la Vanille commerciale, c'est-à-dire sur des fruits verts ayant subi un traitement spécial consistant, quel que soit le procédé employé, en une fermentation sous la dépendance des ferments solubles de la plante.

Les fruits verts n'ayant fait l'objet d'aucune étude chimique, on ne connaissait pas le mode de production du parfum de la Vanille. On attribuait cette odeur à la vanilline, opinion contre laquelle s'élevaient les gourmets et les planteurs de Vanille.

Notre ignorance de la composition chimique des fruits verts ne permettant pas d'expliquer rationnellement la production de vanilline, on admettait, hypothèse vraisemblable, mais gratuite, qu'elle devait provenir du dédoublement d'un glucoside.

M. Lecomte voyait dans la coniférine l'élément générateur de la vanilline. Ce glucoside se dédoublait sous l'action de l'émulsine en glucose et alcool coniférylique qu'un ferment oxydant transformait en vanilline.

$$C^6H^3 \begin{cases} CH = CH.CH^2OH \ (1) \\ OCH^3 \ (3) \\ OC^6H^{11}O^5 \ (4) \end{cases} + H^2O \rightarrow C^6H^{12}O^6 + C^6H^3 \begin{cases} CH = CH - CH^2OH \ (1) \\ OCH^3 (3) \\ OH \ (4) \end{cases}$$

Coniférine + émulsine → glucose + alcool coniférylique.

$$C^6H^3 \begin{cases} CH = CH.CH^2OH \ (1) \\ OCH^3 \ (3) \\ OH \ (4) \end{cases} + O \rightarrow C^6H^3 \begin{cases} CHO \ (1) \\ OCH^3 \ (3) \\ OH \ (4) \end{cases}$$

Alcool coniférylique + oxydase → vanilline.

La difficulté de se procurer des fruits verts était la cause prédominante de cette lacune dans nos connaissances sur la formation du parfum de la Vanille. Grâce à la méthode de stabilisation des végétaux que nous avons établie en 1909 avec M. le professeur Perrot, nous avons pu faire préparer à la Réunion et à Madagascar des fruits verts stabilisés. Ce sont ces matériaux qui nous ont servi pour nos recherches.

Nous en avons isolé ou caractérisé trois glucosides :

La glucovanilline, auparavant uniquement obtenue par synthèse, constitue la majeure partie des principes définis; par hydrolyse, elle fournit la vanilline.

L'alcool glucovanillique, en quantité très faible, mais dont l'intérêt théorique est très grand, car il donne par hydrolyse l'alcool vanillique.

Un *troisième glucoside* que nous n'avons pu isoler, mais qui fut caractérisé par un produit de dédoublement ; celui-ci est une *substance jaune huileuse* à odeur suave de vanille, très distincte de celle de la vanilline, différent par la coloration rouge qu'il donne avec l'acide sulfurique concentré, tandis que la vanilline se colore en jaune. C'est de plus un éther phénolique donnant par hydrolyse un acide et un alcool non encore caractérisés. Cet éther est la substance pratiquement la plus intéressante des corps isolé de la Vanille, puisque celle-ci lui doit la finesse de son odeur.

Malgré nos recherches, nous n'avons pu isoler, ni caractériser, la coniférine qui devait être, d'après M. Lecomte, le glucoside générateur de vanilline. Mais le fait d'avoir obtenu l'alcool glucovanillique nous permet d'établir le mode de production de cette vanilline, qui pourrait se faire suivant deux processus aboutissant tous deux à la formation de cet aldéhyde-phénol.

Premier processus : L'alcool glucovanillique se dédouble sous l'action de l'émulsine pour donner du glucose et de l'alcool vanillique, qui s'oxyde sous l'action des ferments oxydants nombreux dans le péricarpe, autour du faisceau libéro-ligneux, en donnant de la vanilline.

Deuxième processus : L'alcool glucovanillique est d'abord transformé par les oxydases en glucovanilline, qui est dédoublée à son tour par l'émulsine en glucose et vanilline.

Les formules suivantes traduisent ces deux modes de formation :

$$C^6H^3\begin{cases}CH^2OH\ (1)\\ OCH^3\ (3)\\ OC^6H^{11}O^5\ (4)\end{cases} + H^2O = C^6H^{12}O^6 + C^6H^3\begin{cases}CH^2OH\ (1)\\ OCH^3\ (3)\\ OH\ (4)\end{cases}$$

Alcool glucovanillique + émulsine = glucose + alcool vanillique.

$$\text{Oxydase}\downarrow +O \qquad\qquad \text{Oxydase}\downarrow +O$$

$$C^6H^3\begin{cases}CHO\ (1)\\ OCH^3\ (3)\\ OC^6H^{11}O^5\ (4)\end{cases} + H^2O = C^6H^{12}O^6 + C^6H^3\begin{cases}CHO\ (1)\\ OCH^3\ (3)\\ OH\ (4)\end{cases}$$

Glucovanilline. Vanilline.

La petite quantité d'alcool glucovanillique et d'alcool vanillique isolé, nous font admettre avec plus de vraisemblance le second mode de production.

Quant à l'odeur spéciale de la Vanille, elle serait surtout due au dédoublement spécial du troisième glucoside.

L'étude de ce glucoside et de l'éther provenant de son dédoublement forme maintenant l'objet de nos préoccupations.

H. — DIVERS

Sur la valeur purgative du *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 698-703, 1907.

Le *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc., cultivé dans beaucoup d'endroits pour son port ornemental, possède un rhizome volumineux qui pourrait être employé au même titre que la Rhubarbe, d'autant plus que sa rusticité en rend la culture très facile.

A la dose de 1 gramme à 1 gr. 50 la poudre provoque les mêmes effets que 0 gr. 75 à 1 gramme de poudre de Rhubarbe. Ce *Polygonum* doit son action à des glucosides anthraquinoniques que nous avons localisés et dont nous avons indiqué la répartition dans le rhizone ainsi que leur relation dans la cellule avec les composés tanniques.

Le produit de dédoublement de ce glucoside (polygonine) est bien de la *Frangula-émodine* (P. F. 253°) ainsi que l'avait signalé Perkin.

Sur la nupharine (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 13-15, 1910.

La composition de la nupharine, alcaloïde retiré des rhizomes de *Nuphar luteum* L. par Grüning, était mal connue. Nous avons repris l'étude de cet alcaloïde et avons constaté que l'on peut obtenir un corps solide, blanc, très maniable, amorphe. Cet alcaloïde se décompose au contact de la baryte en donnant de l'aldéhyde cinnamique.

Depuis cette note nous avons préparé de plus grandes quantités de nupharine en vue d'en obtenir des sels cristallisés. Nos recherches jusqu'alors ont été infructueuses, malgré les nombreux fractionnements que nous avons pu faire. Nos échecs tiennent surtout à ce que la nupharine est un alcaloïde peu basique.

Notes sur la composition chimique des mousses [*Sphagnum cymbifolium* Ehrh., *Hypnum purum* L.] (en collaboration avec M. Vischniac), — *Associat. pour l'avancement des Sc.*, Tunis, 1913; *Bull. Sc. Pharm.*, **20**, p. 390-394, 1913.

Les végétaux inférieurs, dont les échanges sont moins complexes que ceux des Phanérogames, devraient nous donner des indications sur la

formation et même la *transformation* des substances alimentaires ou de déchet.

Les difficultés rencontrées dans cette recherche (mélange fréquent des espèces, pénurie de matériaux) nous ont fait momentanément abandonner ce sujet. Nous avons pu toutefois isoler une petite quantité de saccharose des deux espèces de Mousses traitées : *Sphagnum cymbifolium* Ehrh, et *Hypnum purum* L.

Une nouvelle plante à coumarine (en collaboration avec M. P. GUÉRIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **170**, p. 1067-1069, 1920.

Avec M. P. GUÉRIN nous avons constaté dans le *Melittis Melisophyllum* L. la présence d'un glucoside dédoublable par l'émulsine en donnant de la coumarine que nous avons isolée. La présence de glucosides à coumarine si répandue dans les végétaux n'avait encore été mentionnée chez les Labiées que dans l'essence de Lavande officinale.

Sur la composition chimique du *Monotropa Hypopitys* L. — *C. R. Ac. S.*, **176**, p. 1826-1828, 1923.

Pendant plusieurs années, nous avons poursuivi l'étude de la composition chimique du *Monotrapa Hypopitys* L. et particulièrement du mode de production de l'essence.

En 1923, M. BRIDEL signala la présence d'un glucoside : la Monotropéine. Nous avons confirmé l'existence et les caractères du corps isolé par M. BRIDEL. Nous avons pu préparer une quantité assez appréciable d'essence dont la rectification nous a permis d'isoler le salicylate de méthyle.

La caractérisation de cet éther apporte une conclusion définitive aux recherches antérieures qui n'avaient fait que signaler l'existence probable de ce corps. A côté de cet éther, il en existe un second à odeur très différente.

Nous avons abandonné ces recherches, M. BRIDEL ayant la priorité dans l'étude chimique de cette plante.

Sur la composition chimique de la Clandestine (note préliminaire). — *C. R. Ac. Sc.*, **178**, p. 1203-1204, 1924.

La Clandestine (*Lathræa clandestina* L.) renferme un glucoside qui est très probablement la méliatine, que nous avons caractérisée par les méthodes biochimiques.

IV

CHIMIE BIOLOGIQUE

A. — URÉE ET URÉASE CHEZ LES CHAMPIGNONS SUPÉRIEURS

Sur la présence de l'urée chez quelques Champignons supérieurs (en collaboration avec M. Mascré). — *C. R. Ac. Sc.*, **147**, p. 1488, 1908 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 82-85, 1909.

Sur l'uréase et l'urée chez les champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **175**, 539-541 ; 998-999, 1922.

Sur l'uréase des champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, 412-414, 1923.

Urée et uréase chez les champignons supérieurs (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, 65-76, 1923.

En 1907, au cours de recherches sur la composition chimique des Champignons supérieurs, nous avons obtenu du *Tricholoma Georgii* Fr., un corps cristallisé que nous reconnûmes être de l'*urée*. Il était nécessaire, avant de le publier, de répéter nos recherches en nous mettant à l'abri de toute cause de souillure extérieure. En 1908, en 1909, nos résultats furent confirmés.

Nous avons attaché le plus grand intérêt à cette découverte. L'*urée n'avait pas encore été signalée chez les végétaux.* En 1903, Bamberger et Landsiehl avaient bien obtenu de l'urée à partir du *Lycoperdon bovista* L. et du *Lycoperdon gemmatum* Fl. dan., mais leur découverte demeura inaperçue et nous-mêmes ne la connûmes que beaucoup plus tard au cours de nos expériences. L'urée fut recherchée chez d'autres champignons. Nous obtînmes des résultats positifs très nets chez le *Psalliota campestris* L. récolté dans les prés. D'autres champignons, dont beaucoup, il est vrai, ne purent être récoltés qu'en petite quantité, ne nous donnèrent pas d'urée : *Tricholoma pessundatum* Fr., *Tricholoma album* Sch., *Lepiota procera* Scop., *Lactarius piperatus* Scop., *Collybia maculata*

Alb. et Sch., *Coprinus comatus* Fl. dan., *Psalliota xanthoderma*, Genevier.

Pourtant, pour certains d'entre eux, nous demeurions convaincus de la présence d'urée, la technique utilisée, trop peu sensible, ne permettait pas de présenter comme positifs des résultats qui, sans être absolument négatifs, étaient cependant douteux. Aucune des méthodes alors connues pour caractériser ce principe ou l'isoler n'était assez sensible et assez précise pour s'appliquer aux petites quantités existantes.

Fosse, grâce à la méthode de caractérisation et de dosage de l'urée qu'il a proposée (combinaison de l'urée au xanthydrol), a pu montrer depuis la présence de l'urée dans un grand nombre de végétaux. Ainsi se trouvent confirmées et considérablement étendues les données que nous avions acquises et dont l'insuffisance des techniques connues ne nous avait pas permis de poursuivre l'étude.

Avec la collaboration d'un de mes internes M. Costy, j'ai repris ce travail en utilisant le réactif très sensible proposé par Fosse pour la caractérisation et le dosage de l'urée. Grâce à cette technique, j'ai pu retrouver et doser l'urée chez vingt-trois espèces de champignons, appartenant aux genres *Amanita, Lepiota, Tricholoma, Clitocybe, Pluteus, Clitopilus, Psalliota, Coprinus, Paxillus, Lycoperdon, Bovista.* La quantité d'urée qu'elles renferment est très variable et les variations ne dépendent pas seulement de l'espèce, mais aussi de l'âge des individus; de plus, l'urée est inégalement répartie dans les divers tissus. Je rappellerai seulement quelques chiffres.

Teneur des champignons en urée.

	Urée p. 1.000		Urée p. 1.000
Amanita pantherina Fr.	0,43	*Clitocybe cerussata* Fr.	2,55
— *phalloides* Fr.	1,70	*Pluteus cervinus* Schæff.	2,54
— *rubescens* Fr.	0,72	*Clitopilus orcella* Bull.	3,90
— *solitaria* Bull.	1,50	*Psalliota campestris* L.	4,50
— *verna* Fr.	0,96	— *xanthoderma* Gen.	2,10
Lepiota procera Scop.	2,24	*Coprinus comatus* Fr.	1,90
— *excoriata* Schæff.	1,15	*Paxillus involutus* Batsch.	0,60
— *rhacodes* Vitt.	0,90	*Lycoperdon gemmatum* H. dan.	2,51
Tricholoma gambosum Fr.	2,13	— *furfuraceum* Schæff.	8,03
— *nudum* Bull.	0,28	— *excipuliforme* Scop.	1,36
— *panæolum* Fr.	5,17	*Bovista plumbea* Pers.	9,23
Clitocybe nebularis Bat.	0,34		

J'ai abordé ensuite l'étude de l'*uréase* qui, dans les champignons, n'avait encore été signalée que chez quelques moisissures. J'ai pu la caractériser dans près de 400 espèces. On la rencontre chez presque tous les genres; elle fait *généralement défaut* chez les espèces où j'ai pu caractériser l'urée.

En faisant agir 0 gr. 50 à 1 gramme de tissu sur une solution aqueuse

d'urée additionnée de toluène et titrant, après trois et six heures, le carbonate d'ammoniaque formé, j'ai pu *mesurer l'activité* fermentaire des diverses espèces étudiées et, pour chacune d'entre elles, séparément l'activité du pied, du chapeau, de l'hyménium. L'activité s'évalue par le nombre de centimètres cubes d'HCl N/10 nécessaire à la neutralisation du carbonate d'ammoniaque formé dans les conditions, toujours identiques, de l'expérience. Par ordre d'activité décroissante, les genres étudiés se classent ainsi : *Boletus, Clytocybe, Trametes, Entoloma, Russula, Lactarius, Tricholoma, Polyporus, Cortinarius, Collybia, Hydnum, Telephora.* Dans tous les cas, l'hyménium est toujours le tissu le plus riche en uréase; le pied et le chapeau sont moins actifs et, le plus souvent, le chapeau se montre plus actif que le pied, ainsi qu'il ressort du tableau suivant :

	PIED	CHAPEAU	HYMÉNIUM
Boletus edulis Bull.	3,3	5,5	7,5
— *scaber* Fr.	0,2	0,4	1,9
Cortinarius albo-violaceus Pers.	0,6	0,7	1,4
— *torvus* Fr.	0,4	0,5	0,9
Hydnum amicum Quel.	0,3	0,8	0,8
Lactarius torminosus Schæff.	1,1	0,8	3,5
— *piperatus* Scop.	0,8	0,7	2,1
Polyporus squamosus Fr.	0,3	0,5	1,9
Russula foetens Pers.	1,2	2,7	5
— *cyanoxantha* Schæff.	1,6	1,3	4,7
Tricholoma album Schæff.	1,6	2,5	3,4
— *saponaceum* Fr.	0,3	0,8	1,3

Nous nous sommes adressé, pour l'étude du ferment, au *Boletus edulis* Bull. qui s'est montré le plus actif parmi les espèces observées. Je n'ai pu isoler le ferment sous forme de poudre et j'ai dû faire toutes les expériences sur un liquide fermentaire obtenu en traitant les tubes de l'hyménium, écrasés avec un peu de CO^3Ca, par l'eau glycérinée. Une bonne liqueur fermentaire doit, à la dose de 3 cent. cubes, correspondant à 1 gramme de tissu frais environ, hydrolyser complètement l'urée en soixante minutes. Le pouvoir hydrolysant d'une telle liqueur s'affaiblit lentement et finit par disparaître complètement.

L'uréase n'est détruite complètement que vers 76°. La température optimum d'action est 38°. Les acides paralysent ou tuent l'uréase; la dose d'acide nécessaire varie avec l'origine du ferment : le ferment obtenu à partir des tubes jeunes est plus résistant ; l'activité varie aussi avec la température. Les alcalis (soude, carbonate de soude) agissent moins énergiquement; ils retardent, cependant, puis empêchent l'hydrolyse. Il est intéressant de retenir que le *carbonate d'ammoniaque*, produit normal de la réaction, n'a qu'une action retardatrice *très faible*, pratiquement négligeable. L'action des sels dépend surtout de leur cathion, le plus actif étant le Ca. Par ordre d'action défavorable croissante, les sels peuvent être clas-

sés ainsi : pour les chlorures : sels de NH^4, K, Na, Ca ; pour les sulfates : sels de Ag, K, NH^4, Ca, Na ; pour les nitrates : sels de NH^4, Na, Ca.

Les antiseptiques en général (acide benzoïque, acide salicylique, bichlorure de mercure) inhibent complètement le processus fermentaire.

B. — RECHERCHES SUR LES LICHENS A ORSEILLE

Sur les lichens à orseille (en collaboration avec M. P. Ronceray). — *Bull. Sc. Pharm.*, **13**, p. 463-470, 1906.

Dans une thèse entreprise sous ma direction au laboratoire de Matière Médicale, M. Ronceray (1) a émis l'hypothèse suivante sur le mode de formation de l'orseille.

Les éthers chromogènes des lichens à orseille (érythrine, acide lécanorique) doivent au préalable être dédoublés par un ferment soluble existant dans le lichen et différent de l'émulsine. Ce dédoublement fait, l'ammoniaque peut alors donner de l'orcine ammoniacale, puis finalement de l'orseille par oxydation à l'air.

Ces expériences expliquent l'insuccès de la méthode proposée par Stenhouse pour la préparation de l'orseille à partir des éthers chromogènes directement, sans le lichen, c'est-à-dire sans le ferment ; elles réduisent à néant l'hypothèse de Czapeck qui ramenait la formation de l'orseille à l'action d'un ferment semblable au *B. Subtilis* apporté par l'urine lors de la fabrication de l'orseille. Enfin on comprend pourquoi une macération de lichens bouillie et additionnée d'NH^3 ne donne pas d'orseille.

Ronceray avait également montré que les interprétations fausses que ses devanciers avaient pu faire étaient dues à de petites quantités *d'orcine libre* existant dans le lichen et se transformant en orseille en présence de l'ammoniaque.

Hesse avait nié la présence d'orcine dans les lichens. Nous avons alors repris le travail et avons donné une méthode pour isoler du *Rocella Montagnei* Bell. l'orcine libre qui s'y trouve dans la proportion de 1 p. 1000.

Nous avons au cours de ces manipulations isolé l'*érythrite* libre du même lichen.

La préparation de l'orseille à partir des lichens est donc bien le résultat d'une *action fermentaire de dédoublement suivie d'une action purement chimique d'oxydation à l'air de l'orcine ammoniacale.* La petite quantité d'orcine libre existant dans les lichens donnant de l'orseille en dehors de toute action biologique vient fausser les résultat dans les expériences faites à partir des lichens directement.

1. P.-L. Ronceray : Contribution à l'étude des Lichens à orseille. *Th. Doct. Pharm.*, Paris, 1904, 95 p., in-8°.

C. — NUTRITION MINÉRALE DU B. PYOCYANIQUE

Observations sur la culture du bacille pyocyanique sur milieux artificiels définis (en collaboration avec M. A. LIOT). — *C. R. Ac. Sc.*, 20 juin 1921.

Nouvelles observations sur la culture du Bacille pyocyanique sur milieux artificiels définis (en collaboration avec M. LIOT). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, p. 575-578, 1922.

Importance des sels ammoniacaux organiques dans la production de la pyocyanine par le Bacille pyocyanique (en collaboration avec M. LIOT). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, p. 191-193, 1923.

Le bacille pyocyanique cultivé sur les milieux artificiels habituels donne une substance se comportant comme un alcaloïde, la pyocyanine. Sur les milieux artificiels définis à base de succinate d'ammoniaque, on obtient le même produit.

La propriété que possède le succinate d'ammoniaque de fermer sa chaîne pour donner la succinimide, et par réduction de ce corps un

CH^2——CH^2 / $COONH^4$ $COONH^4$ CH^2——CH^2 / CO CO / NH CH^2——CH^2 / CH^2 CH^2 / NH

dérivé pyrrolidique, nous avait fait entrevoir la possibilité de démontrer le mode de formation d'un alcaloïde par une cellule végétale.

Nos essais nous ont toutefois prouvé que le B. pyocyanique pouvait se développer facilement en l'absence de sels minéraux et de matières sucrées. L'ensemencement sur gélose simple ou même sur l'eau distillée additionnée seulement de 0 gr. 05 de succinate pour 10 cm^3 permet d'obtenir, en deux, au maximum trois jours, des cultures peu abondantes mais communiquant aux milieux une coloration *bleue* très franche. Les ensemencements faits comparativement sur gélose additionnée de phosphate disodique, de sulfate de magnésie, et de succinate (milieu GESSARD) donnent au contraire en vingt-quatre heures des cultures assez abondantes avec production d'une matière colorante verte.

Si l'on remplace le succinate par les sels ammoniacaux neutres des acides bibasiques homologues : *malonique*, *glutarique*, *sébacique*, *subérique*, les résultats sont identiques à ceux observés avec l'acide succinique.

Les sels ammoniacaux des acides bibasiques à fonction éthylénique se comportent un peu différemment.

Les sels neutres des acides, *fumarique, mésaconique (méthylfumarique), itaconique (méthylène succinique)*, donnent naissance à la pyocyanine avec coloration bleue ou verte suivant que le milieu renferme ou non du phosphate disodique et du sulfate de magnésie.

Les sels des acides *maléiquc et citraconique* (méthylmaléique), malgré le développement du bacille, ne donnent pas lieu à la production de pigment sur le milieu gélosé minéralisé.

$$\begin{matrix} CH - COOH \\ \parallel \\ CH - COOH \end{matrix} \qquad \begin{matrix} CH - COOH \\ \parallel \\ CH - COOH \end{matrix} \qquad \begin{matrix} CH^2 - COOH \\ | \\ CH^2 - COOH \end{matrix}$$

Ac. maléique. — *Ac. fumarique.* — *Ac. succinique.*

$$\begin{matrix} CH^3 - C - COOH \\ \parallel \\ HC - COOH \end{matrix} \qquad \begin{matrix} CH^3 - C - COOH \\ \parallel \\ COOH - C - H \end{matrix} \qquad \begin{matrix} CH^2 = C - COOH \\ | \\ CH^2 - COOH \end{matrix}$$

Ac. citraconique (Méthylmaléique). — *Ac. mésaconique* (Méthylfumarique). — *Ac. itaconique* (Méthylène succinique).

Ce fait est intéressant à signaler, car les acides maléique et citraconique sont des isomères *cis*, et les acides fumarique et mésaconique des isomères *trans*. Il y a là une curieuse aptitude du microbe pour le choix de ses aliments.

Après avoir établi précédemment que les sels ammoniacaux des acides organiques bibasiques et monobasiques étaient de bons aliments pour le B. pyocyanique, et permettaient la production de pyocyanine, nous avons montré que ces sels ammoniacaux sont *indispensables* à la croissance du microbe et à la formation du pigment. Cette opinion s'appuie sur de nombreuses expériences.

Le bacille se cultive mal sur des milieux contenant seulement des hydrates de carbone; il ne pousse pas sur des milieux ne contenant que des sels ammoniacaux minéraux. Si l'on réunit les mêmes quantités de sel ammoniacal et d'hydrate de carbone, la culture est abondante et riche en pyocyanine avec le carbonate et aussi le nitrate d'ammoniaque. Le microbe a attaqué le sucre pour donner des acides organiques qui, avec le carbonate d'ammoniaque ou le nitrite d'ammoniaque (résultant de la réduction du nitrate), produisent les sels ammoniacaux organiques indispensables à son développement.

Prépare-t-on un milieu avec du glucose et de l'*ammoniaque libre* en quantité calculée, la culture est maigre jusqu'à ce qu'il y ait une production d'acide organique suffisante pour neutraliser l'ammoniaque; alors, elle se développe abondamment avec production de pyocyanine.

L'urée, seule, est un mauvais aliment; additionnée d'hydrate de carbone, elle permet le développement et la production de pyocyanine. L'urée dans ces conditions est transformée par une uréase en carbonate d'ammoniaque, qui donne les sels ammoniacaux organiques nécessaires.

Enfin, les acides aminés sont en général de mauvais aliments. Le glycocolle se comporte comme l'urée ; employé seul, il ne donne pas de pyocyanine; additionné de glucose, lévulose, glycérine ou mannite, le pigment apparaît. Ceci nous conduit à admettre que ce n'est pas la *fonction amine de l'acide aminé qui intervient, mais la fonction sel ammoniacal qui se produit au cours du développement du microbe.*

Si, dans un acide aminé de fonction

$$\begin{array}{l} R - CH^2 - COOH \\ \qquad\;\, | \\ \qquad AzH^2 \end{array}$$

on bloque la fonction amine par un acide minéral, ou la fonction COOH par un alcali, il ne se produit pas de pigment; dans le premier cas, la fonction amine est immobilisée ; dans le second, il ne peut se former de sel ammoniacal de formule.

$$\begin{array}{l} R - CH^2 - COOAzH^4 \\ \qquad\;\, | \\ \qquad AzH^2 \end{array}$$

Mais dans l'expérience où la fonction amine est demeurée libre

$$\begin{array}{l} R - CH^2 - COONa \\ \qquad\;\, | \\ \qquad AzH^2 \end{array}$$

et la fonction acide transformée en sel sodique, la production de pyocyanine se produira si l'on ajoute un hydrate de carbone qui donnera, par action de la bactérie, un acide organique susceptible de former un sel ammoniacal avec l'AzH^2 libéré par la désamination.

Ainsi donc nous pouvons dire que les acides aminés ne sont utilisés que lorsqu'ils sont transformés en sels ammoniacaux. Dans l'alanine

$$\begin{array}{l} CH^3 - CH - COOH \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\quad AzH^2 \end{array}$$

il y aura transport du groupe AzH^2 et formation probable de propionate d'ammoniaque

$$CH^3 - CH^2 - COOAzH^4$$

ou de lactate d'ammoniaque

$$CH^3 - CHOH - COOAzH^4.$$

Il en serait de même de l'acide aspartique, qui donnerait l'aspartate d'ammoniaque, puis le succinate d'ammoniaque

$$AzH^4COO - CH^2 - CH^2 - COOAzH^4$$

De ces faits nous pouvons conclure que les albumines sont de mauvais aliments pour les microbes, s'il n'y a pas à côté de ces susbtances un sel ammoniacal permettant un développement initial du microbe qui, alors, par ses ferments, attaquera et dégradera la molécule complexe pour en faire un aliment plus simple.

Ces faits, tant par la méthode suivie que par les résultats obtenus, ont une portée générale en physiologie : ils apportent un argument des plus importants à ceux qui voient dans l'ion ammoniacal la *forme obligatoire sous laquelle l'azote est assimilé* par les végétaux, surtout inférieurs. Cette preuve est souvent difficile à établir, car les végétaux ont la faculté d'assimiler d'autres formes de l'azote nitrique : aminé, amidé, peptique, etc., mais après des remaniements préalables qui les amènent précisément sous la forme d'ammoniaque. Ce terme de passage n'est pas toujours commode à mettre en évidence, tant à cause de la lenteur de la culture que de la complexité des milieux. D'autres fois, sa mise en évidence est trop tardive pour être démonstrative, par suite de la production constante d'ammoniaque dans les phénomènes d'autolyse des vieilles cultures.

Le bacille pyocyanique, par sa faculté de vivre sur des milieux extraordinairement simplifiés, par la sécrétion d'un pigment spécifique qui révèle un début de culture impossible à saisir par d'autres méthodes, permet une démonstration péremptoire. Il constitue un de ces « êtres réactifs » que leurs particularités de culture font toujours utiliser dans les recherches de physiologie générale.

D. — RECHERCHES SUR LA BIOCHIMIE DU B. TUBERCULEUX

Composition chimique des bacilles tuberculeux. — *C. R. Ac. Sc.*, **175**, p. 1525, 1920.

Composition chimique du bacille tuberculeux. — *Ann. Inst. Pasteur*, **34**, p. 497-534, 1920.

Composition minérale du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. A. Liot). — *Ann. Inst. Pasteur*, **34**, p. 534-538, 1920.

Etude de l'acido-résistance du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. A. Liot). — *Ann. Inst. Pasteur*, **34**, p. 538-547, 1920.

Revue critique des travaux sur la composition chimique du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Stendal). — *Bull. Inst. Pasteur*, à l'impression.

C'est en opérant sur des quantités assez considérables de bacilles (1.500 grammes de bacilles secs) que nous avons pu isoler des corps

insoupçonnés de nos devanciers. Par des épuisements prolongés avec le chloroforme nous avons tout d'abord isolé ce que l'on est convenu d'appeler la « graisse » ou « cire » du bacille tuberculeux, qui s'y trouve dans la proportion énorme de 40 %. Ce premier traitement a permis d'étudier séparément la matière grasse et les corps bacillaires dégraissés, le bacille ainsi privé de son revêtement étant plus accessible aux traitements par l'eau ou les solutions salines.

Par l'emploi combiné de solvants neutres (éther, chloroforme, acétone), il est possible de scinder la « graisse » ou « cire » en un certain nombre de corps qui peuvent se classer dans quatre groupes très distincts : 1° une substance jusqu'alors inconnue, soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'éther et dénommée *hyalinol;* 2° deux substances de nature cireuse, solubles dans le chloroforme et l'éther, mais se différenciant par leur solubilité dans l'acétone ou l'alcool absolu : l'une est une cire pure, l'autre un mélange de cires ; 3° une matière grasse proprement dite ; 4° un phosphatide (lécithine ?).

La première substance s'obtient à l'état pur en raison de son insolubilité dans l'éther; les autres produits ne sont pas toujours séparés d'une façon absolue ; ils renferment toujours de petites portions de corps appartenant aux fractions voisines. Malgré cela, cette séparation approchée permet d'aborder leur étude avec plus de facilité.

L'hyalinol est bien la substance la plus curieuse isolée du bacille tuberculeux. Elle est insoluble dans l'alcool, l'acétone, l'éther, les huiles, soluble seulement dans le xylol et le chloroforme en donnant un liquide de consistance visqueuse. Si on abandonne à l'air dans un cristallisoir une solution chloroformique diluée, on obtient par évaporation spontanée une mince pellicule translucide analogue aux pellicules de collodion ou mieux d'acétate de cellulose. La solution concentrée évaporée donne une substance cornée et blanche. Ce corps se décompose sous l'action de la soude caustique et donne : d'une part de l'acide crotonique mêlé d'un peu d'acide isocrotonnique, et d'autre part une substance à odeur rappelant celle de jasmin et que l'on perçoit très nettement dans les laboratoires où le bacille tuberculeux est cultivé en grande quantité.

Les substances cireuses sont constituées par un mélange de divers éthers d'un alcool particulier, précédemment découvert par Sakae Tamura, le *mykol*. Cet alcool, éthéréfié par l'acide laurique, constitue la partie plus soluble dans l'acétone et considérée par nous comme une cire pure. Le mélange cireux, moins soluble, est constitué par des éthers de cet alcool et des acides palmitique et stéarique.

De la matière grasse proprement dite nous avons pu isoler, après saponification, les acides oléique, palmitique, stéarique et arachidique avec des traces d'acide caproïque et butyrique.

La présence de cholestérine, confirmée ou contestée par divers auteurs, semble *définitivement* tranchée par la négative.

Le bacille tuberculeux est donc un organisme riche en substances lipoïdes les plus diverses et les plus nombreuses. Parmi celles qui communiquent au bacille la propriété si particulière de l'acido-résistance, il faut signaler la part qui revient aux acides gras et surtout celle qui est due à la cire et à l'alcool de cette cire, le mykol. L'hyalinol, les lécithines, les graisses neutres n'interviennent pas dans ces propriétés.

Le bacille privé de son revêtement cireux et, de son côté, épuisé par l'eau, et la macération aqueuse, débarrassée des traces de mucine qu'elle contient, est précipitée par l'alcool. Le précipité recueilli est constitué par une *nucléo-albumine*, qui possède à un degré atténué les propriétés de la tuberculine.

Quant au liquide surnageant le précipité, il renferme une forte proportion d'*acides aminés.*

L'étude des cendres n'a fait que confirmer les analyses de Schweinitz et Dorset. Le bacille donne environ 2,50 % de cendres où dominent les phosphates, puis viennent les sulfates. Les bases, par ordre décroissant, sont : le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium, avec des traces de fer, de manganèse et de zinc.

Ces recherches ont eu comme résultat immédiat de faire connaître la composition chimique d'un de nos ennemis les plus redoutables.

Pour l'avenir, elles nous permettent d'entrevoir la possibilité d'obtenir une tuberculine de constance définie et d'action thérapeutique toujours identique. Elles nous montrent que les tentatives en vue de lutter contre la tuberculose au moyen de lipases capables de dissoudre les matières grasses et de rendre plus vulnérable le bacille sont vouées à un échec Si nous connaissons, en effet, les lipases des graisses, nous n'avons encore aucune donnée sur les ferments capables de saponifier, les cires, et encore moins sur ceux susceptibles de s'attaquer à des corps comme le hyalinol.

Depuis notre publication les laboratoires américains ont entrepris une étude méthodique de la composition chimique de toutes les bactéries et en particulier du pneumocoque et des bacilles de la tuberculose. Les résultats annoncés par Johnson, Anderson et leurs collaborateurs confirment la plupart de nos recherches sur les matières grasses et apportent de nouveaux faits curieux et intéressants.

Avec la collaboration de M. Stendal j'ai repris l'étude de la composition du bacille tuberculeux et contrôlé les faits nouveaux, puis confirmé une partie des découvertes américaines.

Nous avons préparé plusieurs centaines de grammes de matière grasse provenant de cultures sur milieu minéral qui est actuellement soumise à l'analyse. Nous envisageons d'autre part le moyen de nous procurer de grandes quantités de corps microbiens pour poursuivre cette étude de la constitution des lipides comme celle aussi des substances hydrocarbonées et albuminoïdiques.

E. — DIVERS

La diazo-réaction d'Ehrlich dans la tuberculose pulmonaire chronique (en collaboration avec le Dr Hamant). — *Presse Médicale*, p. 711, 10 octobre 1903.

Calcul mixte d'oxalate et de phosphate de chaux (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 667, 1907.

Analyse d'un calcul urinaire formé d'oxalate et de phosphate de chaux déposés autour d'un petit caillot sanguin.

Remarques sur les variations de composition chimique du lait de femme sous l'influence de l'absorption de *Morrenia brachystephana*. — *Bull. Soc. Thér.*, p. 532-536, 1909; *Bull. Gén. Thérap.*, **158**, p. 919-923, 1909.

Le *Tasi* (*Morrenia brachystephana*) passe pour un galactogène efficace et en fait il amène une augmentation de la quantité de liquide sécrété avec amélioration de la qualité et en particulier de la teneur en beurre.

V

PHARMACOLOGIE

RÉCOLTE ET CULTURE DES PLANTES MÉDICINALES

Récolte et culture des plantes médicinales. — *Bull. Sc. Pharm.*, **24**, p. 56-61, 1917.

Influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et la formation des alcaloïdes dans les feuilles (en collaboration avec M. Deluard). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, p. 188-189, 1922. — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, p. 74-76, 1922.

Je fus un des promoteurs de la culture des plantes médicinales annexée à une autre industrie ou à une profession. J'ai montré tout l'intérêt pratique qui s'attache à cette culture, et le progrès qui en peut résulter. La récolte et la dessiccation, se faisant par les soins du pharmacien ou de l'industriel, ne seront plus laissées à la bonne volonté, à la cupidité ou à l'incompétence de récolteurs non surveillés. La qualité des produits fabriqués s'en ressentira pour le plus grand bénéfice de la thérapeutique galénique. Ce progrès s'impose d'autant plus qu'il s'accorde avec l'intérêt matériel de l'industriel qui trouvera dans la plante cultivée de meilleurs rendements, de sorte que si le bénéfice n'est pas immédiat à la ferme, il le deviendra à l'usine de transformation.

La culture des plantes médicinales que des raisons d'ordre pratique, économique, et de progrès, nous incitent à préconiser, permettra d'envisager d'importants problèmes scientifiques ; les pharmaciens qui ont quelques loisirs pourront facilement les aborder. La variation quantitative, la migration journalière ou saisonnière des principes actifs, leur augmentation sous l'action des engrais, du terrain, de la sélection des espèces sont autant de questions longues à résoudre et d'un intérêt biologique en même temps que pratique, évident. C'est là tout un chapitre nouveau de la pharmacologie, à peine effleuré en France, mais qu'il est nécessaire de développer.

C'est un problème de cet ordre que nous avons abordé en étudiant l'influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et sur la

formation des alcaloïdes dans les feuilles. Sur cette question, diverses observations avaient été faites, qui ne permettaient pas une conclusion ferme. En cultivant, dans les terrains analogues, mais dans des conditions d'ensoleillement différentes, divers lots de Belladone, nous avons pu obtenir des résultats décisifs.

Chacun des lots a donné lieu aux déterminations suivantes : poids de la récolte, rendement en extrait sec, teneur en alcaloïdes.

La récolte totale est trois ou quatre fois supérieure pour les plantes ensoleillées. De plus, les feuilles ensoleillées renferment environ deux fois plus d'alcaloïdes que les feuilles ombragées. Seul, le rendement en extrait est sensiblement le même. Mais l'augmentation du poids de la récolte et du pourcentage en alcaloïdes permettent dans tous les cas d'obtenir une plus forte quantité d'extrait et un extrait plus actif lorsque la plante a été ensoleillée. La lumière solaire directe favorise donc la production des feuilles de Belladone et augmente leur teneur alcaloïdique.

STABILISATION DES VÉGÉTAUX

Conservation et stérilisation des noix de Kola fraîches (en collaboration avec M. Arnould). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 159-161, 1907.

La stérilisation des plantes médicinales dans ses rapports avec leur activité thérapeutique (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Ac. de Méd.*, **62**, p. 97, 1909. Rapport de M. le Pr Guignard ; *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 381-390, 1909.

Une nouvelle forme galénique; les extraits physiologiques végétaux (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Soc. Thér.*, p. 517-524, 1909. *Bull. Gén. Thérap.*, **158**, p. 906-911, 1909.

La Stabilisation des végétaux. Ses conséquences. Son avenir. — *Presse médicale*, p. 542-543, 2 juillet 1913. *Pharmacie française*, **17**, p. 385-390, 1913.

Au cours des recherches sur la Kola, mes expériences furent constamment entravées par la difficulté de se procurer les noix fraîches au moment voulu. J'avais bien essayé de conserver les graines dans une atmosphère confinée, méthode insuffisante, car elle n'assurait qu'une conservation de deux mois, alors que les arrivages de la côte africaine étaient bisannuels.

D'autre part, sur ces noix contenant 50 à 60 % d'eau de végétation, le traitement à l'alcool bouillant ou à l'acétone (liquides miscibles à l'eau) s'imposait. Les essais d'extraction devaient donc se faire obligatoirement sur un extrait alcoolique ou acétonique et cependant il eût été préférable

d'employer directement l'éther, le chloroforme ou l'éther de pétrole comme agents de dissolution des principes à isoler.

Pour obtenir la destruction des ferments, cause de l'altération des noix, j'ai fait agir la vapeur d'eau sous légère pression pendant un temps très court. Les noix ainsi traitées conservent la même composition chimique que la noix fraîche. On peut les sécher à l'air libre ou à l'étuve, les noix blanches gardent leur couleur, les noix rouges deviennent violettes.

Les poudres ainsi obtenues ont toujours la même composition et les essais fournissent des résultats toujours comparables. D'autre part, séchées, elles se prêtent admirablement aux traitements par les solvants les plus divers.

Frappé de ces avantages, j'ai entrepris avec M. le Pr Perrot toute une série de recherches comparables sur les plantes les plus diverses et sur les différents organes de ces plantes.

Pour les tissus plus délicats que ceux des graines, des racines ou des écorces, nous avons eu recours aux vapeurs d'alcool comme agent stérilisant, celui-ci étant le solvant volatil le moins coûteux. En stérilisant des feuilles de Digitale à l'autoclave par les vapeurs d'alcool, nous obtenions des feuilles qui conservaient leur aspect, leur couleur, leur souplesse, leur saveur, leur odeur. La plante était stabilisée. Ces feuilles donnaient une poudre inaltérable de belle couleur verte, avec laquelle on pouvait préparer toutes les formes pharmaceutiques courantes : pillules, teintures, extraits, macération, infusion, etc. Aux préparations courantes de la Digitale sèche venait donc s'ajouter toute une série parallèle de préparations faites avec la Digitale stabilisée possédant les mêmes propriétés que la Digitale fraîche.

Lorsque nous avons voulu préparer l'extrait mou de feuilles stabilisées, nous avons remarqué plusieurs inconvénients.

La stabilisation, en détruisant tous les ferments, s'oppose à l'oxydation de la chlorophylle qui se dissout alors très facilement dans l'alcool et qu'on retrouve en grande quantité dans l'extrait. D'autre part, il est peu rationnel de soumettre à la chaleur des préparations dont la matière première a été traitée avec tant de précaution. Nous avons donc cherché à perfectionner notre mode de préparation. Par évaporation de la colature à froid, dans le vide, jusqu'à concentration convenable, on obtient un extrait auquel on enlève la chlorophylle par un lavage à l'éther anhydre.

Le même traitement a été appliqué à d'autres végétaux.

Aux extraits ainsi préparés, nous avons donné le nom d'*Extraits physiologiques végétaux.*

La stabilisation nous a donc conduit logiquement à cette forme pharmaceutique.

Cette méthode peut-elle être généralisée et doit-on toujours recourir à la stabilisation, préalablement à tout autre traitement pharmaceutique ?

Nous ne voudrions pas être aussi absolus. Pour chacune des plantes médicinales, il faut faire des essais comparatifs entre la plante stabilisée et la plante séchée et l'on ne retiendra que les préparations pour lesquelles il est avantageux d'avoir recours à la stabilisation. C'est un inventaire qui est long à établir, car il ne peut se baser uniquement sur les méthodes d'essais chimiques, la pharmacodynamie, la thérapeutique et la clinique devant également apporter les résultats de leurs observations et de leurs comparaisons. Mais il n'est pas douteux, et l'expérience l'a déjà montré, que pour certaines drogues, les préparations faites après stabilisation sont avantageuses, soit en raison d'une activité plus grande des formes obtenues, soit en raison d'une modalité spéciale de leur action, comparée à celle des formes préparées dans les conditions ordinaires. En tout cas, il faut aussi remarquer l'important progrès réalisé par ce fait que poudres stabilisées et préparations qui en dérivent se conservent sans altération ultérieure et que leur activité pharmacodynamique demeure constante.

RECHERCHES SUR LES ACONITS

De la structure des Aconits et de son utilisation pour la détermination spécifique des Aconits de l'Inde. — *Bull. Sc. Pharm.*, **3**, p. 103-123, 1901.

Les Aconits de l'Inde sont les plus réputés pour leur toxicité et l'un d'entre eux, le *Bish*, sert à la préparation de la pseudo-aconitine, plus active que l'aconitine. Le Bish est un mélange de diverses espèces de racines d'Aconit. Sous des noms vernaculaires, les régions himalayennes nous fournissent également d'autres racines d'Aconit dont l'origine botanique commence à être bien connue depuis les travaux de P. Bruhl, mais dont la détermination à l'état de racines n'est pas toujours aisée par les seuls caractères extérieurs.

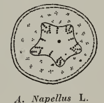
L'anatomie devait dans ce cas nous fournir quelques indications, mais nous avons bientôt reconnu que la structure de ces racines ne ressemblait nullement à celle des Aconits de nos pays et qu'il était indispensable de reprendre l'étude anatomique du genre *Aconitum* avant d'aborder la détermination des produits commerciaux de l'Inde et du nord de la Chine.

La structure anatomique de l'extrémité d'un tubercule est toujours celle d'une racine primaire; elle est modifiée dans la partie renflée par des phénomènes de tuberculisation provoquant un fonctionnement particulier du cambium variable avec les différentes espèces.

Nous avons été ainsi amenés à constater qu'il y avait de grandes anomalies dans la structure des racines d'Aconit et que l'on pouvait établir

cinq types différents : *Napellus*, *Anthora*, *uncinatum*, *atrox*, *Lycoctonum*.

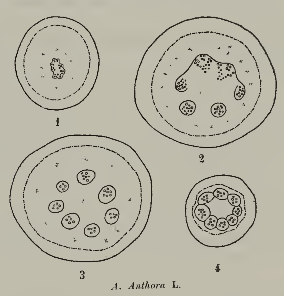
Type Napellus. — Dans ce groupe, le cambium affecte la forme d'une



A. Napellus L.

ligne sinueuse, étoilée, mais toujours continue. C'est l'aspect classique qui est reproduit dans tous les Traités de Matière médicale.

Type Anthora. — La section faite dans la partie médiane d'un tubercule de remplacement montre 5 à 7 groupes libéro-ligneux dans un tissu parenchymateux homogène. Cette disposition est encore plus caractéristique dans les tubercules florifères, car les groupes sont séparés par des lacunes provenant de la destruction des tissus parenchymateux avoisi-



A. Anthora L.

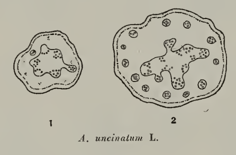
nants. Ces divers groupes restent toutefois assemblés par l'endoderme et le parenchyme cortical demeurés intacts et formant autour d'eux une sorte de manchon.

Cette anomalie de structure est facile à expliquer si l'on en suit le développement. Vers la pointe du tubercule on trouve une structure normale

analogue à celle de l'*A. Napellus* L. Lorsque l'on observe des coupes à des niveaux de plus en plus élevés, on voit le cambium se fragmenter en autant de parties qu'il y a de faisceaux libéro-ligneux. Chacun de ces amas s'entoure d'une assise génératrice et l'on a ainsi 7 à 8 petits cylindres centraux isolés au sein du parenchyme fondamental, lequel se détruira par la suite dans le tubercule portant la hampe florale.

Le type *Anthora* est caractérisé par un cambium disjoint dont la fragmentation produit un certain nombre de cylindres libéro-ligneux plongés dans un parenchyme conjonctif intact ou en voie de disparition suivant l'âge des tubercules.

Type uncinatum. — Dans les racines de ce groupe, le cambium est primitivement étoilé, mais fortement sinueux, rappelant avec exagération la structure de l'*A. Napellus* L. Puis au cours de la tuberculisation, les sinuosités de la ligne cambiale s'accentuent. Les proéminences ainsi for-



A. uncinatum L.

mées s'étranglent et donnent naissance à des cordons libéro-ligneux qui se rapprochent de la périphérie et forment un cercle de petits cylindres centraux extérieurs au cylindre central primitif dont la ligne cambiale demeure plus ou moins sinueuse.

Le type *uncinatum* est donc caractérisé par un cambium continu et des cordons libéro-ligneux isolés émanant de la ligne cambiale primitive.

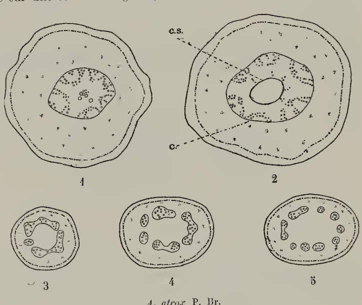
Type atrox. — Une coupe transversale de la région moyenne du tubercule laisse voir une structure qui rappelle en tous points celle de l'*A. Anthora* L., mais dont le processus est différent.

A l'extrémité on trouve la structure type de l'*A. Napellus*, puis bientôt apparaît un arc cambial surnuméraire dans la moelle (*c. s.*). Cet arc cambial continue à s'accroître et forme bientôt une ligne continue, concentrique au cambium normal. (*c*). Ces deux lignes cambiables se rapprochent l'une de l'autre, dans les intervalles des faisceaux ligneux, finissent par se rejoindre et isolent un cordon libéro-ligneux qui devient indépendant. Ce processus se répète autour de chaque amas ligneux de sorte que la structure finale rappelle beaucoup celle de l'*A. Anthora* L. Cette analogie n'est que superficielle, car le mode de formation est entièrement distinct.

Le type *atrox* est donc caractérisé par un cambium disjoint, mais provenant de l'apparition d'un cambium surnuméraire d'origine médullaire qui se réunit au cambium normal autour de chaque faisceau ligneux.

Type Lycoctonum. — La racine de l'*A. Lycoctonum* ne ressemble en rien aux précédentes et se rapproche beaucoup plus de celle des *Delphinium.* Baillon avait d'ailleurs rangé *l'A. Lycoctonum* L. et les espèces voisines dans le genre *Delphinium.*

Cette racine est d'apparence fibreuse. Elle est composée de cordons séparés sur une certaine longueur, se réunissant un peu plus loin pour se



A. atrox P. Br.

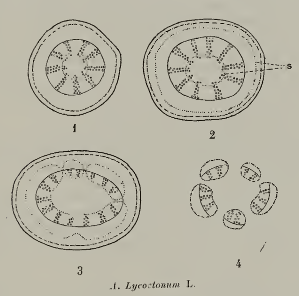
séparer à nouveau, mais ces deux cordons sont entièrement concrescents aux deux extrémités caulinaire et radiculaire. Les schémas ci-dessous expliquent le processus de cette structure anormale.

La racine jeune présente à l'extrémité une structure comparable à celle de l'*A. Napellus* L. avec une ligne cambiale presque circulaire ou peu sinueuse. A une petite distance de la pointe apparaît, à la périphérie de la moelle, une assise subéreuse. Sur une section faite un peu plus haut, on trouve une assise analogue dans le parenchyme libérien. On a ainsi deux zones concentriques de suber (*s*). Les tissus qui se trouvent en deçà et au delà de ces tissus subérifiés, privés de subtances nutritives, se détruisent, de sorte que si les modifications restaient en cet état on aurait un tubercule creux constitué uniquement par du parenchyme libérien et par du parenchyme ligneux avec les faisceaux du bois. Mais les deux assises subérifiées forment, entre les intervalles des faisceaux ligneux, des

étranglements qui finissent par se réunir en délimitant un certain nombre de cordons; ceux-ci se séparent alors les uns des autres par destruction des tissus situés en dehors des assises subérifiées. Ce sont ces cordons qui donnent un apect fibreux à la racine d'*A. Lycoctonum* L.

Le type *Lycoctonum* est donc caractérisé par un cambium disjoint résultant de l'apparition de deux assises subérifiées dans les parenchymes libérien et médullaire qui se rejoignent entre les faisceaux ligneux et isolent dcs cordons libéro-ligneux complètement séparés par destruction des tissus avoisinants.

La connaissance de la structure anatomique des tubercules d'Aconit



A. Lycoctonum L.

nous permet alors d'envisager avec plus de facilité la détermination des produits commerciaux de l'Inde.

Le *Bish* est un mélange d'*A. ferox* Wall, var. *laciniatum* P. Br., d'*A. ferox* Wall. var. *spicatum* P. Br. et *A. ferox* Wall. var. *crassicaule* P. Br.; toutes ces racines sont du type *Napellus*.

Les produits désignés sous les noms de *Bish*, *Black bachnag*, *Kalahut*, et qui souvent subissent des traitements spéciaux dans le pays d'origine, doivent être rapportés à l'*A. ferox* Wall. var. *atrox* P. Br.

Les caractères systématiques de cette plante sont si différents des autres plantes rangées dans l'espèce *A. ferox* que P. Bruhl s'est demandé s'il ne devait pas en faire une entité spécifique particulière. L'anatomie est venue confirmer ses vues et l'*A. ferox* var. *atrox* doit former une espèce particulière.

L'*Ates* doit être rapportée à l'*A. heterophyllum* Wall. du type *Anthora*;

il en est de même du *Bishma* produit par l'*A. palmatum* Don. Quant au *Nirbishi*, qui, d'après Watt, avait pour origine l'*A. palmatum*, c'est un nom générique qui désigne des produits dont quelques-uns n'appartiennent pas au genre *Aconitum*.

Variation de la teneur en alcaloïdes des racines d'Aconit (en collaboration avec M. Métin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, p. 330-335, 1924.

Nous avons étudié les différences que peut présenter la teneur en alcaloïdes des Aconits que l'on trouve dans les différentes régions de la France. Nous avons constaté qu'il y a parfois de grandes variations dans le titre des tubercules provenant de contrées différentes. Des Aconits des marais de Fère-en-Tardenois et de Silly-la-Poterie renferment 2,21 et 2,97 pour 100 d'alcaloïdes totaux, tandis que des Aconits des Pyrénées ne titrent que 0,66 à 0,71 pour 100.

Ces divergences sont-elles le fait de « caractères individuels » impliquant une « race chimique » spéciale ou sont-elles le résultat des conditions de végétation (sol, climat) de la plante ?

Il y a là une intéressante question de biologie végétale à résoudre. Nous avons entrepris les expériences nécessaires. Des Aconits des Pyrénées ont été transportés dans les marais de l'Aisne et, inversement, les tubercules de ces marais ont été portés aux Pyrénées.

Ce travail comporte aussi une étude méthodique — qui n'avait jamais été faite — de la variation de la teneur alcaloïdique au cours de la végétation des tubercules, ainsi que des modifications apportées par la culture. Cette dernière ne semble pas augmenter la teneur en alcaloïdes des tubercules; par contre, elle intervient au cours du cycle évolutif en augmentant le nombre des tubercules.

Altération des solutions d'aconitine au cours de leur vieillissement (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, 1443, 1445, 1925.

Au cours de recherches sur l'action physiologique de l'aconitine nous avons été frappés de l'importance qu'il y avait à employer des solutions nouvellement préparées de cet alcaloïde.

Après une semaine, des solutions aqueuses d'azotate d'aconitine au 1/10.000 et 1/100.000 ont déjà perdu de leur toxicité; au bout de plusieurs mois la perte est considérable.

C'est ainsi que, dans de semblables solutions, avec une aconitine dont la dose minimum mortelle était de 7 unités toxiques, c'est-à-dire de sept cent millièmes de milligramme (0,000.000.07) par gramme de cobaye on voit la toxicité diminuer de semaine en semaine. Après une semaine, la dose minimum mortelle est de 9 unités, de 10 unités après deux semaines, de 13 au bout de trois semaines, de 18 à la fin du mois. Elle est

de 45 unités le quatrième mois. Cette solution est donc devenue six fois et demie moins toxique qu'au moment de sa préparation. En solution alcoolique, on peut également noter une diminution de toxicité, mais moins accentuée qu'en solution aqueuse. La dose minimum mortelle étant de 7 unités au moment de la dissolution de l'azotate d'aconitine dans l'alcool à 70° passe à 9 puis 11 et 12 unités au bout de la première, de la troisième et de la quatrième semaine.

Ce fait, dont l'importance pharmacologique pratique est considérable, se retrouve dans les préparations galéniques d'Aconit. Il nous montre que les essais chimiques fondamentaux nécessaires en pharmacologie doivent souvent être complétés par l'essai physiologique et renouvelés au cours de la conservation du produit. Il montre en outre la nécessité de n'employer que des préparations relativement récentes.

Les recherches faites dans mon laboratoire par M. MÉTIN (1) et Mme MALMANCHE (2) nous avaient montré qu'il n'y avait aucune concordance entre les dosages chimique et physiologique. Cela tient à ce que dans l'Aconit la proportion entre l'aconitine et les bases voisines la benzoilaconine et d'Aconine est variable. Or ces deux dernières dérivant de l'Aconitine par hydrolyse plus ou moins profonde sont presque inactives (500 fois moins pour la Benzoilaconine et 5.000 fois moins pour l'Aconine). De sorte que des Aconits de certaines provenances et les préparations en dérivant peuvent être riches en alcaloïdes totaux et n'avoir qu'une action physiologique très faible.

Il est donc nécessaire de compléter le dosage chimique par un dosage physiologique qui consisterait en un essai de toxicité très simple sur le cobaye.

D'autre part dans les préparations d'Aconit il faudra éviter toutes actions (chaleur, acide, base) susceptible de dédoubler l'Aconitine. Les solutions d'Aconitine s'altérant à la longue même en solution alcoolique il sera bon de renouveler les teintures et alcoolatures d'Aconit chaque année.

Sur la présence de deux alcaloïdes dans l'Aconitum Anthora L. (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 968-969, 1925.

Sur la composition chimique d'un hybride de l'A. Anthora L. et de l'A. Napellus L. (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 1282-1284, 1925.

De l'*Aconitum Anthora* L., nous avons extrait deux principes, auxquels nous avons donné les noms d'*anthorine* et de *pseudo-anthorine*, qui pos-

1. M. MÉTIN : Sur la variation de la teneur en alcaloïdes de l'*A. Napellus. Th. Doct. Un* Paris, 1925.
2. Mme MALMANCHE : Dosages chimiques et physiologiques des préparations d'Aconit. *Th. Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1929.

sèdent les réactions générales des alcaloïdes. Tous deux sont solubles dans le chloroforme ; mais l'anthorine est soluble dans l'éther, qui ne dissout pas la pseudo-anthorine.

Nous avons essayé d'obtenir les sulfates de ces deux bases, nous n'avons pu obtenir ces sels qu'à l'état amorphe. Nous avons pu déterminer le pouvoir rotatoire spécifique du sulfate d'anthorine; en solution aqueuse à 2 pour 100, l'anthorine a un pouvoir rotatoire dextrogyre de + 15°.

La quantité trop faible d'alcaloïdes que nous avions à notre disposition nous a obligés à différer leur étude chimique détaillée. Mais leur action physiologique permet heureusement de les définir *pharmacologiquement* par rapport à l'aconitine avec une précision suffisante. Réservant à plus tard la continuation de nos recherches chimiques, nous avons entrepris immédiatement l'étude pharmacologique de l'anthorine et de la pseudo-anthorine, en raison de l'intérêt qu'elle nous a paru présenter.

L'aconitine, d'une part, les anthorines, d'autre part, diffèrent par leur degré de toxicité et par la nature des effets physiologiques qu'elles provoquent.

L'aconitine est extrêmement toxique. La dose minimum mortelle est de l'ordre du *cent millième de milligramme* (0 gr. 000,000,01). Il faut sept cent millièmes de milligramme par gramme de cobaye (0 gr. 000,000,07) pour provoquer la mort de l'animal, soit 0 gr. 000,035 pour un cobaye de 500 gr.

L'anthorine est peu toxique. Il est nécessaire, pour provoquer la mort d'un cobaye, d'injecter *cinq centièmes de milligramme* (0,000,05) par gramme d'animal, soit 0 gr. 025 pour un cobaye de 500 gr. La pseudo-anthorine est plus toxique. Il faut en injecter un peu plus de *un centième de milligramme* par gramme (0,000,012) soit 0,006 pour un cobaye de 500 gr.

La toxicité de ces trois principes est donc très différente. Si l'on représente par 1 la dose mortelle d'aconitine, les doses mortelles de pseudo-anthorine et d'anthorine s'exprimeront respectivement par les chiffres 185 et 714

	DOSE minimum mortelle pour un cobaye de 500 grammes	DOSE minimum mortelle par gramme de cobaye	ORDRE de l'unité toxique
Aconitine	0,000035	0,00000007	Cent millième de milligramme (0,00000001)
Anthorine.	0,25	0,00005	Centième de milligramme (0,00001)
Pseudo-anthorine . .	0,006	0,000013	Centième de milligramme (0,00001)

Les symptômes de l'empoisonnement varient très nettement aussi.

L'intoxication aconitique se traduit par des hoquets violents, accompagnés de cris pénibles et particuliers, de *paralysie des membres postérieurs*, de dyspnée violente, et finalement la mort survient après quelques sursauts *au milieu d'une agitation extrême.*

Les effets physiologiques de l'anthorine et de la pseudo-anthorine se traduisent par un malaise général, de la somnolence, une *paralysie des membres antérieurs*, une oppression marquée, la mort survenant *dans un calme relatif.*

Ces propriétés physiologiques différentes des deux alcaloïdes nous ont permis de résoudre un problème intéressant de biochimie végétale. Ayant eu à notre disposition un hybride *Aconitum Anthora* L. × *A. Napellus* L., nous avons voulu rechercher s'il renfermait à la fois les alcaloïdes des deux espèces, ou seulement de l'un des parents. Nous avons pu élucider le problème en utilisant les réactions physiologiques différentielles de ces alcaloïdes et montrer que les alcaloïdes des deux parents se retrouvent dans l'hybride.

RECHERCHES SUR L'ERGOT DE SEIGLE

Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'Ergot de Seigle (en collaboration avec M. Liot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 379-391, 1924.

Aucune Pharmacopée ne mentionne jusqu'ici le dosage des préparations d'Ergot de seigle, dont les principes actifs sont encore mal connus ou ne se prêtent guère à un dosage. Les essais physiologiques sont les seuls procédés qui permettent d'apprécier la valeur thérapeutique de ces préparations. Mais les méthodes employées sont délicates et les conclusions ne sont pas exemptes de critiques.

Nous avons pensé qu'un dosage chimique séparé, des alcaloïdes et des bases aminées permettrait de se rendre compte de la valeur des préparations officinales.

Dosage de l'ergotinine. — L'ergotinine et les alcaloïdes voisins sont extraits par le mélange chloroformique après déplacement par un alcali et dosés par précipitation au moyen de l'acide silicotungstique. Le précipité est calciné et le poids du résidu est multiplié par un coefficient que nous avons établi.

La formule du silicotungstate d'ergotinine étant 24 TuO^4, 2 SiO^2, nH^2O, 7 Alc, le coefficient est représenté par $\frac{7 \times 609}{5{,}688}$ soit 0,749.

Dosage des bases aminées. — L'extrait est amené à l'état pulvérulent avec du CO^3Ca et épuisé à chaud par l'acétone. Après distillation de l'acé-

tone et élimination des sels ammoniacaux à l'état d'oxalate en milieu alcoolique, le résidu est dissous dans l'acide lactique au 1/3 et précipité par l'acide silicotungstique. Le précipité est lavé, séché, calciné et pesé et exprimé en SiO^2TuO^3.

Ces méthodes appliquées aux préparations d'Ergot inscrites au Codex (extrait mou ou Ergotine et extrait fluide) nous ont montré que ces préparations ne renferment presque pas d'ergotinine et d'alcaloïdes voisins.

Une étude méthodique du traitement de la poudre d'Ergot de seigle nous a permis de formuler les conclusions suivantes :

1° L'épuisement, par l'eau, de la drogue pulvérisée est incomplet, car il n'enlève qu'une petite fraction des alcaloïdes spécifiques (ergotinine, ergotoxine) contenus dans l'Ergot.

2° L'addition d'acide tartrique à l'eau, dans la proportion de 1/1.000, augmente très peu la solubilité des alcaloïdes. De ce fait, l'acidité du liquide d'épuisement, due au phosphate acide de potasse contenu dans l'Ergot, est à peine augmentée.

3° L'activité pharmacodynamique de l'extrait mou comme de l'extrait fluide est due aux bases aminées, dont la choline est la plus importante et au phosphate acide de potasse. Les alcaloïdes n'interviennent que pour une faible partie, l'extrait aqueux ne contient pas plus de 1 milligr. par gramme dans les extraits bien préparés.

4° L'ergotinine étant altérée par l'action de la chaleur, il est indispensable de préparer ces extraits dans le vide à la plus basse température possible.

L'étude du dosage d'un principe actif nous conduit donc à démontrer que les formules des Extraits d'Ergot du Codex ne sont pas établies rationnellement et nous permet de rechercher une technique meilleure donnant un extrait contenant la totalité des principes actifs : alcaloïdes et bases aminées.

RECHERCHES SUR LA BELLADONE

Sur la composition chimique des feuilles de Belladone (en collaboration avec M. A. Larsonneau). — *Communication à la Société de Pharmacie*, 12 mai 1921.

Caractérisation de petites quantités de pyridine (en collaboration avec M. Larsonneau). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, p. 497-498, 1921.

Sur la recherche de la pyridine (en collaboration avec M. Larsonneau). — *Bull. Soc. Chim.* (43), **33**,, p. 511, 1923 (Réclamation de priorité).

L'étude des méthodes de dosage des alcaloïdes dans l'extrait de Belladone entreprise avec M. Beausite [1] nous avait fait soupçonner la présence d'alcaloïdes volatils dans cette Solanée.

Dans ce travail notre principale préoccupation fut donc la recherche et l'identification des bases volatiles qui pouvaient exister dans les feuilles d'*Atropa Belladona*.

Nous avons d'abord constaté que les alcaloïdes fixes des feuilles sont constitués principalement par de l'*hyoscyamine l* accompagnée d'une *faible proportion d'atropine*. A côté de ces alcaloïdes fixes, nous avons rencontré des bases volatiles alcaloïdiques et non alcaloïdiques. Elles appartiennent à trois groupes chimiques très différents : bases pyridiques, bases pyrrolidiques, et diamines de la série grasse.

Comme base pyridine du premier groupe, nous avons caractérisé la *pyridine*. Celle-ci peut être mise en évidence au moyen d'une réaction très sensible dont le principe est le suivant : la pyridine se combine à l'aniline en présence du bromure de cyanogène pour donner une matière colorante rouge cristallisée fusible à 162°, le bromure d'α-anilidophényldihydropyridinium. Nous avons précisé les limites de sensibilité de cette réaction qui se produit encore pour des dilutions au 1/400.000. Nous avons également constaté qu'elle est spécifique et ne donne rien en particulier avec les bases pyrroliques.

Les bases pyrrolidiques que nous avons pu identifier sont la *N-méthylpyrroline* et la N-*méthylpyrrolidine*. Nous avons séparé celles-ci à l'état de chloro-aurate par précipitation fractionnée au moyen de $AuCl^3$. Nos essais pour obtenir des dérivés nitrosés et avec ceux-ci la réaction de Liebermann furent tous négatifs; nous en avons conclu qu'il ne devait pas exister dans les feuilles de Belladone de bases possédant un H libre à l'azote.

A côté des bases précédentes nous avons rencontré des substances non alcaloïdiques, peu entraînables par l'éther et se retrouvant principalement dans les solutions aqueuses après leur épuisement par l'éther pour en extraire les alcaloïdes. Ces substances chauffées dans un tube à essai avec HCl dégagent des vapeurs colorant en rouge un copeau de sapin. Elles appartiennent donc au groupe des diamines de la série grasse, dont les deux atomes d'azote sont fixés à deux atomes de carbone situés en 1-4 l'un par rapport à l'autre, de façon à donner des dérivés pyrroliques par cyclisation de la chaîne.

La difficulté d'en séparer toute trace d'ammoniaque, d'une part, et la facile décomposition de ces bases avec mise en liberté d'NH^3, d'autre part, nous ont rendu impossible l'identification de ces bases.

Au cours de ces recherches nous avons trouvé une méthode très sensible permettant de caractériser l'NH^3 en présence d'amine (0,002 mil-

1. Beausite : Etude sur la teneur alcaloïdique de la Belladone cultivée. *Th. Doct. Un.*, Paris, 1919.

ligramme d'NH^4Cl en présence de 0,10 de chlorhydrate d'amine). Pour faire cette recherche les sels préalablement desséchés sont dissous dans l'alcool absolu et traités par une solution récente d'acide oxalique dans l'alcool absolu. Si les bases renferment de l'NH^3 il se forme un précipité cristallin au bout d'un temps plus ou moins long suivant la quantité de sels ammoniacaux.

Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone (en collaboration avec M. P. Costy). — Communication à la Société de Pharmacie, 1er juin 1921.

Nous avions pu constater, avec M. Larsonneau, que l'alcaloïde de la Belladone est surtout l'*hyoscyamine l* et que l'*atropine* ne s'y trouve qu'en faible proportion.

Les expériences de physiologie prouvent que l'hyoscyamine est deux fois plus active que l'atropine. Il était donc intéressant de connaître sous quel état l'alcaloïde se trouvait dans l'extrait de Belladone. On admet généralement qu'un poids déterminé d'extrait de Belladone est plus actif que ne le serait la quantité d'atropine qu'il est supposé contenir. Si cet alcaloïde était à l'état d'hyoscyamine la différence d'action constatée se trouverait expliquée très naturellement.

Avec M. Costy nous avons préparé un certain nombre d'extraits par différents procédés et nous en avons isolé les alcaloïdes. Le pouvoir rotatoire nous renseigne sur la nature de ces derniers.

Nous avons pris une feuille de Belladone dont les alcaloïdes possédaient un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D$ = — 20°10 et avons préparé avec cette matière première les extraits suivants (*Voir le tableau suivant*).

		POUVOIR rotatoire des alcaloïdes $[\alpha]_D$	TENEUR en alcaloïdes dans les extraits à 20 °/o d'humidité
Extraits alcooliques préparés avec de l'alcool à 70°.	I. Solution alcoolique évaporée dans le vide à froid. Extrait lavé à l'éther pour enlever la chlorophylle	— 19°32	2,41 °/o
	II. Solution évaporée dans le vide à chaud. Après refroidissement, filtrer pour séparer la chlorophylle et terminer la concentration en extrait mou dans le vide à chaud.	— 18°26	2,34 °/o
	III. Solution distillée pour recueillir l'alcool. Après refroidissement, filtrer, puis concentrer au B.-M. en extrait mou . . .	— 14°15	2,48 °/o

Extraits aqueux préparés par 2 infusions.	IV. Solution concentrée à un certain volume. Après refroidissement, filtrer et évaporer au B.-M. en extrait mou.	— 9°10	2,43 %
	V. Solution traitée comme précédemment, mais après concentration reprise par un volume égal d'alcool à 95°. Filtrer et évaporer au B.-M. en extrait mou	— 10°64	1,76 %

Ce tableau prouve très nettement que sous l'action de la chaleur il y a une diminution notable du pouvoir rotatoire des alcaloïdes. Cette altération est faible pour les extraits préparés dans le vide à basse température; elle justifie le mode opératoire de certaines pharmacopées étrangères qui recommandent de ne pas dépasser la température de 50° dans la distillation.

Nous étudions actuellement les préparation de Belladone et des autres solanacées : Jusquiame et Datura en vue d'en établir des formules de préparations rationnelles.

L'Hyoscyamine et son sulfate, préparation et racémisation (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, p. 113-121, 1922.

Nous avons donné une méthode, *très rapide* et d'une *grande simplicité*. de préparation de l'hyoscyamine qui permet de l'obtenir sans mélange avec l'atropine. Dans le benzène bouillant, les deux alcaloïdes sont très solubles : à froid, l'hyoscyamine est dix fois moins soluble que l'atropine, ce qui permet de l'obtenir pure après deux ou trois cristallisations. Cette méthode est préférable à celle utilisée antérieurement et qui consistait en la séparation des oxalates ou des camphorosulfonates. En employant la différence de solubilité des sulfates d'hyoscyamine et d'atropine dans l'alcool absolu, on peut également préparer très rapidement le sulfate d'hyoscyamine pur.

Nous avons fixé le pouvoir rotatoire de l'hyoscyamine dans l'alcool à 50° et à la dilution de 4 % à α_D = — 22°. Le pouvoir rotatoire du sulfate anhydre est de α_D = — 26°50.

RECHERCHES SUR LA MORPHINE, SES PRÉPARATIONS, SES DÉRIVÉS

Sur la présence de la morphine dans le latex frais du Pavot (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 257-258, 1915.

Sur l'extrait aqueux d'opium (en collaboration avec M. Chalmeta). — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 465, 476, 1931.

Etude critique des méthodes de dosage de l'opium (en collaboration avec Mlle Fourmont). — *Bull. Sc. Pharm.*, à l'imprimerie.

Altération spontanée des solutions de Chl. d'Héroïne (en collaboration avec Mlle Fourmont). — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 273-279, 1931.

La plupart des Traités de Matière Médicale rapportent que l'opium fraîchement récolté est exempt de morphine. Par suite d'une fermentation, la proportion d'alcaloïde s'élèverait peu à peu pour atteindre le maximum environ un mois après la récolte. Cette opinion implique que l'alcaloïde du latex frais est différent de la morphine et qu'une fermentation, survenant après la récolte, est indispensable pour que cet alcaloïde inconnu se transforme en morphine.

Ces assertions sont complètement erronées. Les dosages de la morphine effectués dans le latex frais du pavot, vingt-quatre heures après la récolte, et sur un produit de même provenance conservé pendant un an, nous ont donné 11,60 % dans le premier cas, 11,25 et 11,70 dans le second cas, chiffres rapportés au produit séché à 100°. Dans une première expérience nous avons trouvé 18,90 pour le latex frais et 17,70 % pour l'opium. (Le chiffre du premier dosage était un peu fort, car la morphine isolée laissait un faible résidu insoluble dans l'eau de chaux.)

Les pavots traités ayant été cultivés aux environs de Paris, ces dosages confirment le fait que l'opium indigène est aussi riche en morphine que l'opium turc.

L'exploitation en est cependant rendue difficile par les *conditions climatériques trop variables*, plus encore que par le prix de la main-d'œuvre.

Expert près de la Société des Nations, de la Commission chargée de la standardisation du dosage de l'opium et de ses préparations nous avons été amené avec Mlle Fourmont à vérifier les principaux procédés de dosage de l'opium et de ses préparations et à en faire un exposé critique.

Au cours de ces recherches le sort de la Narcotine dans les préparations nous avait fortement préoccupé. Avec M. Chalmeta nous avons pu constater que dans la préparation de l'extrait, la Narcotine reste presque entièrement dans les marcs. La reprise par l'eau de l'extrait n'enlève que très peu de narcotine. Il faut attribuer ce fait à ce que la narcotine est une base faible qui ne se dissout que dans une solution aqueuse à *pH* faible, *pH* 3,5 environ.

On constate un fait analogue sur le Laudanum de Sydenham (expérience inédite), l'alcool à 30° ayant un *pH* plus élevé que l'eau et le faible degré de cet alcool ne facilitant pas la dissolution des principes alcaloïques.

Les solutions de chl. d'Héroïne (chl. de diacétylmorphine) à 1 % en ampoules s'altèrent très rapidement même dans des verres neutres, et stérilisées par tyndallisation. Il se forme d'abord la monodiétylmorphine, puis l'altération est beaucoup plus profonde. Il faudra donc éviter l'em-

ploi de verres alcalins, de stériliser à l'autoclave et il sera prudent de renouveler fréquemment cette préparation.

ACTION PHYLACTIQUE DE CERTAINS ALCALOÏDES VIS-A-VIS D'AUTRES ALCALOÏDES

Action préventive de l'anthorine vis-à-vis de l'aconitine (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 1132-1134, 1925.

Action phylactique de la brucine vis-à-vis la strychnine (en collaboration avec M. LACHAISE). — *C. R. Ac. Sc.*, **184**, p. 1091, 1927.

Rôle phylactique de certains alcaloïdes. — *Bull. Ac. Méd.*, 3e série, **102**, p. 236, 1929.

Lorsqu'on injecte à un cobaye une dose non mortelle d'anthorine, mais cependant suffisante (0 gr. 015 pour un cobaye de 500 gr.), puis deux heures après, la dose minimum mortelle d'aconitine, soit 7 unités toxiques, l'animal ne manifeste aucun symptôme, alors qu'un cobaye témoin n'ayant reçu que de l'aconitine meurt au bout d'une heure.

L'anthorine a donc une action antitoxique et préventive réelle vis-à-vis de l'aconitine.

Ce fait, une fois démontré, nous avons cherché à déterminer la *limite* et la *durée* de l'action protectrice de l'anthorine et la *dose minimum* d'anthorine nécessaire pour que cette action se manifeste.

Dans nos recherches sur la *limite* de protection, nous avons voulu établir quelle est la dose maximum d'aconitine que l'on peut injecter, sans que mort s'ensuive, pour une dose déterminée d'anthorine.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

DÉSIGNATION des cobayes	QUANTITÉ de sulfate d'anthorine injectée	QUANTITÉ d'aconitine injectée exprimée en unités toxiques (1)	RÉSULTATS OBSERVÉS
Témoin. . . .	0	7	Mort après une heure.
N° 1	0,015	7	Aucun symptôme. Survie.
N° 2	0,015	8	Léger symptôme d'empoisonnement. Survie.
N° 3	0,015	9	Symptômes un peu plus marqués. Survie.
N° 4	0,015	10	Symptômes très nets (hoquets, cris, paralysie des membres postérieurs). Survie.
N° 5	0,015	11	Mort après quelques minutes d'agitation aconitique.

1. Par unité toxique nous entendons la dose de un cent millième de milligramme pour 1 gr. d'animal.

L'action de l'anthorine permet donc d'élever de 7 à 10 unités, soit de 30 %, la dose minimum mortelle d'aconitine. Il ne semble pas qu'il y ait intérêt à augmenter la dose d'anthorine pour accroître la limite de l'action préventive.

Si l'on injecte la dose presque mortelle d'anthorine (0 gr. 022 pour un cobaye de 500 gr.), l'animal supporte 11 unités toxiques d'aconitine, mais

DÉSIGNATION des cobayes	QUANTITÉ de sulfate d'anthorine injectée	TEMPS de repos entre les 2 injections (en heures)	QUANTITÉ d'aconitine injectée (en unités toxiques)	RÉSULTATS OBSERVÉS
N° 1	0,015	18	7	Survie.
N° 2	0,015	24	7	Survie après quelques symptômes d'intoxication.
N° 3	0,015	40	7	Mort après quatre heures.

succombe avec 12 unités. La limite n'est augmentée que d'une unité.

L'injection répétée d'anthorine (trois injections de 0,015 de deux en deux heures) ne semble pas agir plus que l'injection unique.

La *limite* de l'action préventive étant fixée, on détermine la *durée* de

DÉSIGNATION des cobayes	QUANTITÉ de sulfate d'anthorine injectée	QUANTITÉ d'aconitine injectée en unités toxiques	RÉSULTATS une heure après injection d'aconitine	RÉSULTATS quatre heures après injection d'aconitine
N° 1	0,005	7	Hoquets, tremblements, pas de cris, pas de sursauts, paralysie des membres postérieurs.	Paralysie moins prononcée, survie.
N° 2	0,003	7	Symptômes d'intoxication très nets.	Très malade, survie.
N° 3	0,002	7	Symptômes prolongés d'intoxication.	Survie, mais meurt seize heures après l'injection d'aconitine.
N° 4	0,001	7	Symptômes prolongés d'intoxication.	Mort deux heures après l'injection d'aconitine.

cette action en injectant, aux cobayes traités par l'anthorine, la dose minimum mortelle d'aconitine après six, douze, dix-huit, vingt-quatre et quarante heures. On constate, ainsi que le montre le tableau suivant, que l'anthorine s'élimine de l'organisme et ne peut plus protéger le cobaye au delà d'une limite de temps qui va de vingt à quarante heures.

Enfin, nous avons voulu déterminer jusqu'à quel taux on pouvait

abaisser la quantité d'anthorine pour protéger le cobaye contre la dose minimum mortelle.

On injecte à des cobayes des quantités de plus en plus faibles de sulfate d'anthorine et, deux heures après, 7 unités toxiques d'aconitine. On constate qu'au fur et à mesure que la dose d'anthorine diminue, les accidents d'intoxication deviennent plus nets. La tableau montre qu'avec la dose de 0,005 le cobaye est encore protégé contre la dose minimum mortelle, mais c'est l'extrême limite.

L'action de l'anthorine est bien une *action protectrice préventive ;* ce *n'est pas une action d'antidote*, car, injectée aussitôt avant ou immédiatement après, elle n'a aucune action antitoxique.

Le mécanisme de cette action nous échappe encore, mais il semble que l'anthorine se fixe sur les cellules nerveuses et empêche alors l'aconitine de s'y fixer. C'est un phénomène analogue à celui que l'on constate pour la toxine et l'antitoxine.

Cette propriété « phylactique » est intéressante en ce qu'elle peut permettre d'en entrevoir une généralisation. Il n'est pas impossible de trouver des corps encore moins toxiques que l'anthorine qui puissent, injectés en forte quantité dans l'organisme, protéger celui-ci contre certains poisons.

Avec M. Lachaise nous avons constaté une action phylactique de la brucine vis-à-vis de la strychnine. Cette action est cependant moins forte que celle de l'anthorine pour l'aconitine. Elle se constate surtout sur les poissons où le temps de survie est du double, elle est moins nette chez les chiens ou l'on remarque surtout une atténuation très grande des accidents tétaniques.

PRÉPARATION ET STÉRILISATION DU CATGUT

Sur la préparation du Catgut. — *Bull. Ac. Méd.* (3), **75**, p. 168-172, 1916.

Préparation du Catgut. — *Ann. Inst. Pasteur*, **30**, p. 5-33, 1916; *Bull. Sc. Pharm.*, **23**, p. 67-81, 141-151, 1916.

Histoire de la corde de boyau. — *Ann. Inst. Pasteur*, **30**, p. 691-707, 1916.

Préparation de la corde à Catgut. — *Ann. Inst. Pasteur*, **30**, p. 707-738, 1916; *Bull. Sc. Pharm.*, **24**, p. 80-81, 141-154, 1917.

Un conseil à propos du Catgut. — *La Presse Médicale*, p. 50, 1918.

Sur la résorption du Catgut (en collaboration avec M. P. Rolland). — *Ann. Inst. Pasteur*, **31**, p. 269-277, 1917.

Essai des cordes à Catgut. [Technique employée à la Pharmacie centrale des hôpitaux] (en collaboration avec M. Liot). — *Ann. Inst. Pasteur*, à l'impression.

Chargé par le Service de Santé de l'Armée de la vérification des livraisons de Catguts et de fils à ligature, j'ai dû étudier la fabrication de cet important matériel chirurgical. Pour en suivre la fabrication dès le début, il a fallu pendant des semaines fréquenter les abattoirs et les ateliers de boyauderie, puis, aidé d'une ouvrière spécialiste, étudier au laboratoire les différentes manipulations par lesquelles se prépare la corde.

L'étude a montré que, contrairement à ce que l'on trouve dans tous les ouvrages classiques, le catgut n'est pas préparé avec la tunique musculeuse de l'intestin, mais bien au contraire avec la tunique *celluleuse*, encore appelée *sous-muqueuse*. La musculeuse est éliminée avec grand soin, et sous le nom de *filandre* sert à d'autres usages.

J'ai demandé et obtenu la suppression de la macération que les boyaudiers faisaient subir aux intestins avant de les travailler. Cette manipulation préalable est néfaste, car les boyaux, plongés dans un véritable bouillon de culture, s'infectent jusque dans leur profondeur et il devient impossible de stériliser les cordes faites avec de semblables matériaux.

J'ai ensuite donné des indications sur la préparation de cordes spéciales à résorption lente ou retardée et j'ai réussi à convaincre les boyaudiers que la corde à catgut demande une fabrication spéciale différente de celle de la corde musicale.

Abordant ensuite les méthodes de stérilisation, j'ai montré que pour obtenir un catgut stérile toutes les méthodes préconisées sont suffisantes, si l'on opère avec des cordes non infectées dans leur profondeur, tandis que dans le cas contraire toutes sont inefficaces.

Ceci explique pourquoi la stérilisation du catgut a donné lieu jusqu'ici à tant d'essais et de discussions.

Les spores ne peuvent être tuées que par un chauffage de 115°-120° en milieu aqueux, ou à 170°-180° en chaleur sèche. La première opération n'est pas réalisable avec le catgut; d'autre part, le chauffage à 170°-180° dans un liquide anhydre ou sa vapeur est préjudiciable à la solidité du catgut.

Une des méthodes qui offre le plus de garanties consiste à stériliser le catgut au moyen d'une solution d'iode au 1/100 dans l'alcool à 30° en présence d'iodure de potassium, par simple contact, pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 37°. En suivant ce conseil, les chirurgiens privés de tout approvisionnement peuvent utiliser les cordes non employées au cours d'une opération.

La vérification de la stérilisation se fait très facilement d'après une technique que nous avons établie peu à peu, et vérifiée sur plus de 10.000 échantillons de provenances différentes.

Avec la collaboration d'un de mes anciens internes, M. Rolland, chef de laboratoire du professeur Cunéo, j'ai en outre étudié la résorption du catgut. Nous avons montré que celle-ci dépend surtout de la qualité physique de la corde et secondairement des substances chimiques qui l'imprègnent.

En somme, il est facile de livrer au chirurgien le catgut stérile, solide et souple, qu'il désire ; mais il est indispensable pour cela de surveiller la fabrication de la corde et de contrôler la stérilisation qu'on lui fait subir, en ensemençant des tubes de bouillon glucosé avec les catguts préparés.

Pour obtenir ce résultat, que l'on peut considérer comme définitif, il était nécessaire, comme je l'ai fait, d'envisager la préparation du catgut dans toutes ses phases et non pas la stérilisation indépendamment de toute manipulation antérieure.

Dans une note toute récente, j'ai indiqué la méthode suivie à la Pharmacie centrale des Hôpitaux pour l'essai des cordes et les résultats obtenus par la surveillance continue de leur fabrication à l'usine.

Mon opinion basée sur plus de 3.000 ensemencements pratiqués depuis quinze ans ne modifie en rien les conclusions de mes recherches antérieures et je suis de plus en plus convaincu que l'on peut donner aux chirurgiens des fils à ligature leur offrant toute sécurité.

RECHERCHES SUR LES SIROPS IODÉS : IODOTANNIQUE ET RAIFORT IODÉ

Dosage de l'iode dans le sirop iodotannique (en collaboration avec M. Wirth). — *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 198-202, 1912.

Sur l'état de l'iode dans le sirop iodotannique. — *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 202-209, 1912.

Sur l'état de l'iode dans le sirop iodotannique (réponse à M. Courtot). — *Journ. Pharm. et Chim.* (7[e] sér.), **6**, p. 398-400, 1912.

Sur le sirop iodotannique (dernière réponse à M. Courtot). — *Journ. Pharm. et Chim.* (7[e] sér.), **8**, p. 209-215, 1913.

Sur la préparation des solutions iodotanniques à base d'extraits végétaux. *Bull. Sc. Pharm.*, **26**, p. 305-312, 1919.

Sur la préparation du sirop de Raifort composé et du sirop de Raifort iodé (en collaboration avec M[lle] Claeysen. — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 545-561, 1931.

La méthode de dosage de l'iode dans les solutions iodotanniques que nous avons établie avec M. Wirth est maintenant couramment em-

ployée dans les laboratoires d'analyse. Le tanin est complètement précipité par deux défécations successives, la première par addition d'oxyde de zinc, la seconde par formation, au sein de la liqueur déféquée, d'un second précipité gélatineux d'oxyde de zinc. L'iode est dosé à l'état d'iodure par la méthode au sulfocyanate ou par pesée, ou même les deux à la fois, lorsqu'il s'agit de solutions iodotanniques à base d'extraits végétaux qui renferment souvent des chlorures.

A la suite de ces recherches sur le dosage des solutions iodotanniques, nous avons étudié la composition du sirop iodotannique et l'état de l'iode dans cette préparation pharmaceutique. Le sirop iodotannique contient du saccharose, du sucre interverti, du tanin non attaqué, de l'acide gallique, d'autres substances tanniques solubles dans l'éther en le colorant fortement et qui proviennent de l'oxydation du tanin. Tout l'iode se trouve à l'état d'acide iodhydrique. Nous avons enfin démontré la non-existence de l'iodotanin au cours d'une série d'expériences entreprises pour réfuter les arguments de M. Courtot.

Avec Mlle Claeysen nous avons constaté que dans le Sirop de Raifort iodé une petite partie de l'iode est combinée aux essences sulfurées, la presque totalité est transformée également en acide iodhydrique.

MÉTHODES D'ANALYSE DES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES

Sur les préparations d'Aconit du nouveau Codex (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **15**, p. 584-588, 1908.

A propos de l'extrait de noix vomique et de l'unification des méthodes d'analyse (en collaboration avec M. Wirth). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 515-520, 1910; *Congrès international de Pharmacie de Bruxelles*, p. 111-116, 1910.

Sur les préparations des Strychnées du nouveau Codex. — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 664-666, 1910.

A propos du dosage de l'extrait éthéré de Fougère mâle et de l'unification des méthodes d'analyse (en collaboration avec M. M. Voisin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 705-710, 1912.

A propos du dosage de l'extrait de Belladone et de l'unification des méthodes d'analyse (en collaboration avec M. Beausite). — *Bull. Sc. Pharm.*, **26**, p. 53-59, 1919.

Sur l'importance du dosage de quelques médicaments galéniques (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Soc. Thér.* (4), **28**, 142-145, 1923; *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, 667-669, 1923.

Diminution du titre en filicine dans les extraits de Fougère mâle (en collaboration avec M. Métin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 257-258, 1924.

Je n'ai jamais cessé de me préoccuper du dosage des préparations galéniques. Il importe en effet que les médicaments aient toujours une action comparable qui ne peut s'obtenir qu'avec des préparations bien titrées.

Pour l'extrait de Belladone, j'ai pu relever, pour une centaine de dosages, des chiffres qui varient de 1,50 à 4,50 %, correspondant à des extraits dont l'activité varie de 1 à 3, et j'estime nécessaire l'unification du titre pour lequel on pourrait adopter le chiffre de 2,50 %, le chiffre de 1,50 % adopté par certaines pharmacopées me paraissant trop faible.

J'ai retrouvé des écarts de même ordre de 1 à 2,5 pour les extraits de Fougère mâle, les chiffres obtenus dans le dosage de 40 extraits variant de 18,15 à 29,30 %.

Ici encore l'unification du titre me paraît désirable; l'extrait de Fougère mâle ne saurait être considéré comme anodin; il a souvent donné lieu à des accidents, comme d'autre part à des insuccès, qui s'expliquent les uns et les autres par de telles variations.

Mais il ne suffit pas de titrer un médicament à la fin de sa fabrication. Encore faut-il que la teneur en principe actif demeure constante pendant sa conservation.

Ayant soumis au dosage un certain nombre d'extraits de Fougère mâle autrefois titrés et conservés depuis douze ans, j'ai pu constater, avec M. Métin, une perte en filicine considérable. L'aspect extérieur des extraits était peu modifié; la couleur verte était bien conservée, mais on observait au fond des flacons une matière concrète et dure de couleur blanchâtre. Ce dépôt n'est pas constitué par de la filicine, car le dosage effectué sur la partie liquide surnageante seule ou sur l'extrait mélangé donne les mêmes résultats.

Quant à l'abaissement du titre en filicine, il ressort du tableau suivant :

	1912	1924	PERTE	PERTE %
I	15,09	5,70	9,39	62,20
II	17,50	8,34	9,16	52,30
III	14,57	9,50	5,07	34,70
IV	16,57	12,90	3,67	22,10
V	21,17	17,70	3,47	16,30
VI	21,25	10,50	10,75	50,50

On voit que l'abaissement du titre peut atteindre les 3/5 de la valeur initiale et ne saurait être négligé.

L'abaissement du titre des solutions d'Aconitine (voir p. 70) en serait un autre exemple aussi concluant.

Enfin il serait désirable que les diverses pharmacopées emploient des procédés de dosages identiques.

Lorsque, pour le dosage d'un même principe, on emploie comparativement les procédés de diverses pharmacopées, on obtient souvent des résultats nettement différents. Les progrès réalisés par l'adoption de formules internationales pour certains médicaments sont encore insuffisants et doivent être complétés par une unification analogue de leurs méthodes de dosage.

Cette unification est désirable tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue commercial.

L'extrait éthéré de Fougère mâle est employé efficacement contre la distomatose du mouton. En Grèce, on en fait particulièrement une énorme consommation. Un extrait, pour être efficace, doit renfermer d'après les essais des professeurs d'Alfort 15 % environ de filicine, celle-ci étant dosée par la méthode de Schmidt. Or, la pharmacopée helvétique fixe le titre en filicine à 25-26 %. Sur les marchés extérieurs, l'extrait français à 15 % paraîtra bien inférieur au produit suisse et cependant lorsqu'on lui applique la méthode de la pharmacopée suisse on obtient des chiffres beaucoup plus élevés. J'ai montré que l'énorme différence constatée tient à une défectuosité du procédé suisse. On peut admettre qu'un extrait accusant 26 % par la méthode suisse donnera 20 % par le procédé à la magnésie. Les acheteurs peu familiarisés avec ces méthodes de dosages sont donc enclins à acheter ces produits à titre en apparence très élevé au détriment de nos produits.

Il en est ainsi pour le dosage des préparations de Strychnées. Entre les résultats du dosage par le procédé français (volumétrique) et ceux du dosage par le procédé belge (pondéral), les divergences peuvent atteindre 8 à 10 %.

Il serait préférable comme l'a montré M. Lachaise [1], dans une thèse faite dans mon laboratoire, de baser l'évaluation des préparations de Strychnine sur la teneur en Strychnine établie d'après un dosage qui donne toujours des chiffres constants.

Il en serait de même des préparations de Belladone, de Coca, d'Opium, etc.

EXTRAITS FLUIDES ET SIROPS

Extraits fluides et Sirops (en collaboration avec M. Arnould). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 697-707, 1910.

La préparation des sirops au moyen d'extraits fluides a soulevé d'ardentes polémiques.

Le problème doit cependant se poser, car sans cela tout progrès dans l'art pharmaceutique deviendrait impossible.

Les mêmes discussions ont eu lieu il y a trente à trente-cinq ans pour

1. Lachaise : Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de Strychnées. *Th. Doct. Un.* Paris, 1927.

les extraits fluides dits américains, et en 1888, Bourgoin, dans son *Traité de Pharmacie*, les excluait, sans même vouloir discuter de leurs inconvénients. « Quant aux extraits fluides je n'en dirai rien, si ce n'est qu'ils doivent être proscrits des officines. » Dix ans plus tard, les extraits fluides étaient inscrits au Codex.

On ne peut repousser ces extraits fluides pour Sirops en affirmant qu'ils donneraient des produits inactifs, ou différents des produits habituels, ce qu'il faudrait démontrer.

Avant d'adopter une formule nouvelle, il est utile qu'elle soit discutée et envisagée sous toutes ses formes par le corps pharmaceutique, qui dira si la modification est profitable. L'emploi des extraits fluides, à tort ou à raison, est entré dans la pratique pharmaceutique. Le pharmacien ne prépare le plus souvent dans son officine que les sirops d'un usage courant. Il se rend compte de tous les avantages, en regard d'inconvénients bien minimes, qu'offre la préparation extemporanée des sirops à l'aide des extraits fluides; il préfère cette méthode à celle que l'on désigne parfois sous le nom bizarre de « rhabillage » des sirops.

Les extraits fluides que nous avions préparés et dont nous voulions proposer les formules ne s'écartaient en rien du mode opératoire des sirops du Codex : c'est ainsi que pour le sirop d'écorce d'orange amère l'infusion était distillée dans le vide pour recueillir un liquide aromatique et la colature renfermant les principes extractifs en dissolution dans l'eau, était amenée à une concentration déterminée. Le mélange des deux liquides constituait l'extrait fluide. Toute la modification consistait donc à soustraire l'eau de la colature au lieu d'y faire dissoudre instantanément le sucre et de reporter cette opération au moment opportun.

L'outillage pharmaceutique actuel permet de semblables manipulations sans nuire en rien au principe actif.

Sans invoquer l'exemple des pharmacopées étrangères (belge, anglaise, américaine) nous ferons remarquer que le Codex lui-même est entré dans cette voie pour certains sirops d'emploi courant comme les sirops d'ipéca, d'opium, de ratanhia, de style de maïs, de valériane et même jusqu'à un certain point pour le sirop de quinquina.

Le Pr Astruc reconnaît que la préparation des sirops simples ou complexes très altérables, ou très peu employés, gagnerait le plus souvent à être faite avec un extrait fluide *convenablement* obtenu (sirops de polygala, fumeterre, rhubarbe composé, Desessartz).

Nous n'avons jamais voulu autre chose et nous pensons qu'il est préférable d'établir pour ces sirops d'emploi peu fréquent, des formules officinales d'extraits fluides plutôt que de tolérer leur préparation avec des extraits ou des teintures de formules variables et non contrôlées. Il serait d'ailleurs beaucoup plus facile de vérifier la qualité d'un extrait fluide que celle d'un Sirop reconnaissable le plus souvent a des caractères de saveur et d'odeur difficilement appréciables.

DIVERS

Etude d'un dépôt dans une teinture d'écorce d'orange amère (en collaboration avec M. G. Fluteaux). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 103-106, 1909.

La teinture d'écorce d'orange amère faite avec de l'alcool à 60° laisse déposer à la longue des cristaux d'hespéridine et d'iso-hespéridine mêlés d'un produit à pouvoir rotatoire lévogyre plus élevé que celui de ces deux glucosides.

Il faut donc, ainsi que cela est inscrit au Codex et contrairement à ce que l'on trouve dans d'autres pharmacopées, préparer cette teinture avec l'alcool à 80°.

Essais sur la composition chimique des eaux distillées (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 65-67, 1915.

Les indications concernant la composition chimique des eaux distillées sont extrêmement rares et M. Juillet, dans son livre sur les eaux distillées, n'a pu que constater cette pénurie de renseignements. Nous avions entrepris de faire une étude approfondie de la composition des eaux distillées, étude que la guerre a interrompue. Ce sont les premiers résultats que nous avons publiés avec M. Vischniac. Ils montrent combien la composition de l'essence dissoute s'éloigne notablement de celle des essences surnageantes.

Deux eaux distillées (Thym, Cannelle) ont fait l'objet de ces premières recherches, les matériaux recueillis pour l'examen d'autres eaux distillées n'ayant pu être utilisés.

La lixiviation. — *Bull. Sc. Pharm.*, **26**, p. 465-481, 1919.

L'étude de la lixiviation, méthode de dissolution souvent préférable à la macération et à la décoction, ne doit pas être abordée d'un point de vue empirique. Cette méthode repose sur des données scientifiques que nous avons fait ressortir. Nous avons examiné avec soin la théorie de la lixiviation, ses avantages, les conditions de son mode opératoire, ses applications à l'art pharmaceutique.

C'est une revue dans laquelle nous avons développé nos conceptions particulières sur ce mode de dissolution et complété, par l'exposé des phénomènes physiques de la lixiviation, l'étude de ses conditions matérielles et pratiques.

Sur la préparation de l'Extrait aqueux de Quinquina rouge (en collaboration avec M[lle] Gendron). — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 552-553, 1931.

L'épuisement aqueux du Quinquina est très défectueux et laisse dans les écorces près de 65 % des alcaloïdes totaux. D'ailleurs le Codex exige un titre alcaloïdique minimum de 6 % pour l'extrait aqueux et l'on doit partir d'une poudre qui titre au minimum 5 %.

REVUES

L'*Hydrasis canadensis* L., « Revue » (en collaboration avec M. Wallart). — *Bull. Sc. Pharm.*, **13**, p. 622-633, 1906.

La Rhubarbe de Chine, « Revue » (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 93-104, 1907.

Graine et huile de Chaulmoogra, « Revue » (en collaboration avec M. Wallart). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 203-216, 1907.

Sur la composition chimique des graines de *Strophanthus*, « Revue » (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 488-500, 549-555, 1912.

Etat actuel de nos connaissances sur les plantes renfermant de la caféine (en collaboration avec M. Fluteaux). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 599-615, 1910; *Congrès international de Pharmacie de Bruxelles*, p. 141-158, 1910.

Constitution chimique du Bacille tuberculeux et Bouillons de culture, — *Revue de la Tuberculose* (3e série). *Congrès de Strasbourg*, 1923.

Nécrologie : Emile Bourquelot. — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 305-309, 1921.

Histoire de la Pharmacie. (Leçon inaugurale du Cours de Pharmacie galénique.) — *Bull. Sc. Pharm.*, **33**, p. 37-53, 1926.

La pharmacie danoise. — *Journ. Pharm. et Chim.* (6 sér.), **14**, p. 536-540, 1901 et **15**, p. 88-96, 448-456, 1902.

L'épuration des eaux aux colonies. — *Quinzaine coloniale*, **11** (2e sem.), p. 602-606, 1907.

LIVRES

Localisation et Rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. Paris 1914, 2e édit., 448 p. in-8°, 30 planches coloriées. Préface de M. le Professeur Guignard, de l'Institut.

Contribution à la rédaction des travaux préparatoires de la 3e section du IIe Congrès international pour la répression des fraudes, Paris, 1909 : articles *Matières premières de la droguerie.*

Lors du IIe Congrès international pour la répression des fraudes (1909) nous avons été chargés, avec M. le Pr Perrot, du rapport concernant les Matières premières de la droguerie. Nous avons défini et donné les caractères de 70 médicaments d'origine végétale et animale pouvant servir pour les déterminations de ces produits envoyés aux laboratoires d'analyse.

La culture des plantes médicinales (en collaboration avec M. J. Demilly), in-8°, 142 p., Vigot, Paris, 1919.

La propagande faite pour encourager la récolte et la culture des plantes médicinales, qui a provoqué la création de l'Office des matières premières pour la droguerie, n'a pas tardé à porter ses fruits.

D'autre part les efforts que j'ai faits pour inciter les industriels à adjoindre à leur usine une culture pouvant subvenir à leurs besoins, furent couronnés de succès. Voulant faire profiter de l'expérience acquise ceux qui, à leur tour, voudraient se consacrer à cette culture, j'ai rédigé, avec M. Demilly, un petit recueil essentiellement pratique. On y trouvera exposé tout ce qui concerne le choix du terrain, sa préparation, les conditions de végétation, la façon d'obtenir celle-ci par le semis ou par les divers modes de reproduction végétative, les soins à donner aux cultures au cours de leur développement, la récolte des parties employées, leur dessiccation, leur conservation, etc.

Nous avons volontairement omis tout ce qui concerne les questions de rendement trop variable avec la nature des terrains, les soins apportés et les renseignements sur les prix de vente n'auraient eu aucune valeur

avant le rétablissement normal du marché. Des études ultérieures, seulement commencées à l'heure actuelle, donneront de précieux renseignements concernant l'influence des engrais et de divers facteurs sur le rendement en principes actifs des plantes cultivées.

Centenaire de l'Internat en pharmacie des hôpitaux et hospices civils de Paris. Histoire documentaire de la pharmacie dans les hôpitaux civils de Paris, de la Révolution à 1918, avec un exposé synthétique des travaux des internes par MM. Bougault, Damiens, Delépine, Fabre, Guérin, Launoy, Lévêque, Mascré, Perrot, Sommelet, Tiffeneau, 891 p. ; CXVII p., gr. in-8°, Maretheux, Paris, 1920.

Secrétaire de l'Association confraternelle des Internes en pharmacie, j'ai dû organiser les fêtes du Centenaire dans le but de commémorer la création de l'Internat en pharmacie. Je rappelle qu'au cours des démarches faites en commun avec M. le Directeur de l'Ecole de Pharmacie et M. le Pr Perrot, et avec le bienveillant concours de M. le Recteur, nous avons été assez heureux d'obtenir la signature du décret de transformation des Ecoles supérieures de Pharmacie en Facultés.

Un ouvrage de plus de 1.000 pages contenant l'Histoire de la Pharmacie dans les hôpitaux depuis cent ans a été édité à cette occasion. C'est au cours de deux années de longues et patientes recherches que j'ai pu rassembler et collationner ces documents qui, j'en ai la conviction, serviront grandement la cause de l'Internat en Pharmacie et de la Pharmacie tout entière.

La lecture de ce livre montre comment les études faites à la Faculté, complétées par le séjour à l'hôpital, préparent le jeune pharmacien à la recherche scientifique dans les domaines les plus divers.

L'exercice des fonctions d'interne est le complément indispensable des études faites à la Faculté; il éclaire et vivifie ces études par la pratique de plus en plus fréquente du laboratoire. Cette possibilité pour l'étudiant de compléter dans les hôpitaux son éducation pharmaceutique, comme les avantages matériels attachés à l'Internat, font beaucoup pour faciliter le recrutement des étudiants et pour attacher ceux-ci à la Faculté de Paris.

Conseils aux étudiants des Laboratoires de recherches scientifiques. — (en collaboration avec M. le Professeur Perrot), Paris, Le François, 39 p. in-8°, 1924.

Avec M. le Professeur Perrot, nous avons rédigé cet opuscule afin de guider dans leurs premières recherches les élèves de nos laboratoires. On sait quelle est l'importance de la bibliographie dans tout travail scientifique ; avant d'aborder l'étude d'une question de matière médicale ou

de pharmacologie végétale, il est essentiel de poser avec précision la question à résoudre. Il est nécessaire pour cela de commencer tout travail par une enquête bibliographique préliminaire. Nous donnons ici les indications utiles à ce premier travail. Nous y avons joint quelques conseils sur la rédaction du travail définitif. Nous sommes convaincus que ce petit livre rendra à nos élèves de réels services, et qu'il leur épargnera un temps précieux.

LISTE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1900

Présentation d'une lamelle spéciale pour les recherches microchimiques. — *IXᵉ Congrès international de Pharmacie*, Paris, p. 475, 1900.

1901

De la structure des Aconits et de son utilisation pour la détermination spécifique des Aconits de l'Inde. — *Bull. Sc. Pharm.*, **3**, p. 103-123, 1901.

Recherches microchimiques sur les Quinquinas (en collaboration avec M. Reimers). — *Bull. Sc. Pharm.*, **3**, p. 284-299, 1901.

Structure de la racine de *Scorodosma fœtidum* Bunge. — *Journ. Pharm. Chim.* (6ᵉ sér.), **13**, p. 549-555, 1901.

1902

La pharmacie danoise. — *Journ. Pharm. Chim.* (6ᵉ sér.), **14**, p. 536-540, 1901 et **15**, p. 88-96, 448-456, 1902.

1903

Recherches microchimiques sur quelques glucosides et quelques tanins végétaux. — *Th. Doct. Sc.*, Paris, 144 p. in-8°, 9 pl. col., 1903.

Sur la localisation de l'Esculine et du Tanin dans le Marronnier. — *C. R. Ac. Sc.*, **136**, p. 902, 1903.

Matériaux pour servir à l'histoire des Cinchona, *Cinchona robusta* Trimen (en collaboration avec M. Reimers). — *Bull. Sc. Pharm.*, **7**, p. 383-386, 1903.

La diazo-réaction d'Ehrlich dans la tuberculose pulmonaire chronique (en collaboration avec le Dʳ Hamant). — *Presse Médicale*, p. 711, 10 octobre 1903.

1904

Sur une nouvelle gomme susceptible de diverses applications (en collaboration avec M. Lefèvre). — *Congrès coloniaux français*, XVIe section, p. 15-20, 1904 ; *Bull. Sc. Parm.*, **10**, p. 17-22, 1904.

1906

Sur les lichens à orseille (en collaboration avec M. P. Ronceray). — *Bull. Sc. Pharm.*, **13**, p. 463-470, 1906.

Sur le mode de production de l'essence dans la racine de *Primula officinalis* Jacq. (en collaboration avec M[me] Ducher). — *Bull. Sc. Pharm.*, **13**, p. 536-539, 1906.

L'*Hydrastis canadensis* L. « Revue » (en collaboration avec M. Wallart). — *Bull. Sc. Pharm.*, **13**, p. 622-633, 1906.

1907

Recherches sur les pailles à chapeaux de Madagascar. Leur étude microscopique et leur caractérisation (en collaboration avec M. le P[r] Perrot). — *Agricult. prat. pays chauds*, **10**, p. 203-213, 402-411, 1907.

L'épuration des eaux aux colonies. *Quinzaine coloniale*, **11** (2[e] sem.), p. 602-606, 1907.

Sur l'huile de Marron d'Inde (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 68-72, 1907 ; *C. R. Soc. biol.*, **62**, p. 117, 1907.

La Rhubarbe de Chine, « Revue » (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 93-104, 1907.

Conservation et stérilisation des noix de Kola fraîches (en collaboration avec M. Arnould). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 159-161, 1907.

Graine et huile de Chaulmoogra, « Revue » (en collaboration avec M. Wallart). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 203-216, 1907.

La fleur de Thé (en collaboration avec M. le P[r] Perrot). — *Bull Sc. Pharm.*, **14**, p. 392-396, 1907 ; *Agricult. prat. des pays chauds*, **9**, p. 165-170, 1907.

La question des Quinquinas et les colonies françaises (en collaboration avec M. le P[r] Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 529-536, 1907 ; *Quinzaine coloniale*, **11** (2[e] sem.), p. 780-783, 1907.

Sur la composition chimique des noix de Kola, « Revue » (en collaboration avec M. le P[r] Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 576-593, 1907.

Sur un nouveau principe cristallisé de la Kola fraîche. — *C. R. Ac. Sc.*, **144**, p. 1162, 1906 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 646, 1907.

Action pharmacodynamique de la Kolatine (en collaboration avec M. J. Chevalier). — *C. R. Ac. Sc.*, **145**, p. 354, 1907 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 648, 1907.

Calcul mixte d'oxalate et de phosphate de chaux (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 667, 1907.

Sur la valeur purgative du *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **14**, p. 698-703, 1907.

Sur une réaction colorée chez les Lactaires et les Russules (en collaboration avec M. Arnould). — *C. R. Ac. Sc.*, **145**, p. 1199, 1907.

1908

A propos de la composition chimique des noix de Kola. — *Bull. Soc. Thér.*, p. 29-32, 1908. *Bull. Gén. Thérap.*, **155**, p. 106-110, 1908.

Recherches récentes sur la chimie de la Kola fraîche ; préparation de la Kolatine cristallisée. — *Ber. d. d. pharm. Gesell.*, **18**, p. 345-354, 1908.

Recherches sur la pulpe de Nété (en collaboration avec M. Crété). — *Bul. Soc. Acclimat.*, **55**, p. 92-97, 1908.

Recherches sur la pulpe et la farine de Nété. — *C. R. Ac. Sc.* **146**, p. 187-188, 1908.

Sur les préparations d'Aconit du nouveau Codex (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc Pharm.*, **15**, p. 584-588, 1908.

Recherche de la colophane dans le baume de Tolu (en collaboration avec M. le Pr Perrot. — *Bull. Sc. Pharm.*, **15**, p. 636, 1908.

Sur les pailles à chapeaux de Madagascar et sur quelques fibres de vannerie et de sparterie (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Revue Madagascar*, **10**, p. 49-63, 1908.

1909

Sur la présence de l'urée chez quelques champignons supérieurs (en collaboration avec M. Mascré). — *C. R. Ac. Sc.*, **147**, p. 1488, 1908 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 82-85, 1909.

Etude d'un dépôt dans une teinture d'écorces d'oranges amères (en collaboration avec M. G. Fluteaux). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 103-106, 1909.

Essai d'une terminologie des corps désignés généralement sous le nom de « tanins » (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 189-191, 1909.

Action du réactif sulfovanillique de Ronceray sur quelques composés chimiques et quelques végétaux (en collaboration avec M. Arnould). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 191-197, 1909.

La stérilisation des plantes médicinales dans ses rapports avec leur activité thérapeutique (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Ac. de Méd*, **62**, p. 97, 1909. Rapport de M. le Pr Guignard. — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 381-390, 1909.

Recherches chimiques et biologiques sur les Primulacées et en particulier sur la racine de *Primula officinalis* Jacq. (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 695-705, 1909.

Sur l'existence dans le *Primula officinalis* Jacq. de deux nouveaux glucosides dédoublables par un ferment (en collaboration avec M. Mascré). — *C. R. Ac. Sc.*, **149**, p. 947, 1909.

Une nouvelle forme galénique ; les extraits physiologiques végétaux (en collaboration avec M. le Pr Perrot). — *Bull. Soc. Thér.*, p. 517-524, 1909 ; *Bull. Gén. Thérap.*, **158**, p. 906-911, 1909.

Remarques sur les variations de composition chimique du lait de femme sous l'influence de l'absorption de *Morrenia brachystephana*. — *Bull. Soc. Thér.*, p. 532-536, 1909 ; *Bull. Gén. Thérap.*, **158**, p. 919-923, 1909.

Contribution à la rédaction des travaux préparatoires de la 3e section du IIe Congrès international pour la répression des fraudes, Paris, 1909 : articles *Matières premières de la droguerie.*

1910

Sur la nupharine (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 13-15, 1910.

Analyse d'une Scammonée naturelle (en collaboration avec M. Fluteaux). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 15-16, 1910.

Sur une cause d'erreur dans la détermination du pouvoir rotatoire de certaines pectines (en collaboration avec M. Crété). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 71-75, 1910.

A propos de l'extrait de noix vomique et de l'unification des méthodes d'analyse (en collaboration avec M. Wirth). — *Bull. Sc. Pharm*, **17**, p. 515-520, 1910 ; *Congrès international de Pharmacie de Bruxelles*, p. 111-116, 1910.

Etat actuel de nos connaissances sur les plantes renfermant de la Caféine (en collaboration avec M. Fluteaux). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17** p. 599-615, 1910 ; *Congrès international de Pharmacie de Bruxelles*, p. 141-158, 1910.

Sur un second principe cristallisé retiré de la Kola fraîche. — *Congrès international de Pharmacie de Bruxelles*, p. 158-160, 1910.

Sur les préparations des Strychnées du nouveau Codex. — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 664-666, 1910.

Extraits fluides et Sirops (en collaboration avec Arnould). — *Bull. Sc. Pharm.*, **17**, p. 697-707, 1910.

Contribution à l'étude des Anacardiacées de la tribu des Mangiférées. — *Ann. Sc. nat.* (9e série), **11**, p. 1-29, 1910.

1911

Sur un second composé cristallisé de nature phénolique retiré de la Kola fraîche ou stabilisée. — *Bull. Sc. Pharm.*, **18**, p. 138-140, 1911.

Sur la composition chimique de quelques champignons supérieurs (en collaboration avec M. Mascré). — *C. R. Ac. Sc.*, **153**, p. 1082, 1911.

1912

Dosage de l'iode dans le sirop iodotannique (en collaboration avec M. Wirth). — *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 198-202, 1912.

Sur l'état de l'iode dans le sirop iodotannique. — *Bull. Soc. Pharm.*, **19**, p. 202-209, 1912.

Sur l'état de l'iode dans le sirop iodotannique (réponse à M. Courtot). — *Journa. Pharm. Chim.* (7e sér.), **6**, p. 398-400, 1912.

Sur la composition chimique des graines de *Strophanthus*, « Revue » (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 488-500, 549-555, 1912.

Etude des essences de Primevère (en collaboration avec MM. Mascré et Vischniac). — *Bull. scientif. et indus.* de la maison Roure-Bertrand, p. 1-66, 1912 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **19**, p. 577-598, 648-670, 1912.

A propos du dosage de l'extrait éthéré de Fougère mâle et de l'unification des méthodes d'analyse (en collaboration avec M. M. Voisin). — *Bull. Sc Pharm.*, **19**, p. 705-710, 1912.

1913

Notes sur la composition chimique des mousses [*Sphagnum cymbifolium* Ehrh., *Hypnum purum* L.] (en collaboration avec M. Vischniac). — *Associat. pour l'avancement des Sc.*, Tunis, 1913 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **20**, p. 390-394, 1913.

Sur le sirop iodotannique (dernière réponse à M. Courtot). — *Journ. Pharm. Chim.* (7e sér.), **8**, p. 209-215, 1913.

La Stabilisation des végétaux. Ses conséquences. Son avenir. — *Presse Médicale*, p. 542-543, 2 juillet 1913. *Pharmacie française*, **17**, p. 385-390, 1913.

1914

Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. — *Th. Agrégation*, Paris, 1914.

1915

Sur le Tormentol ; principe extrait du *Potentilla Tormentilla* Neck (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Soc.*, **160**, p. 77-79, 1915.

Le Tormentol (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 17-24, 1915.

Essais sur la composition chimique des eaux distillées (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 65-67, 1915.

Rôle des glucosides chez les végétaux. — *Bull. Sc. Pharm* , **22**, p. 99-110, 1915.

Rôle des alcaloïdes chez les végétaux. — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 202-214, 1915.

Sur la présence de la morphine dans le latex frais du Pavot (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. Sc. Pharm.*, **22**, p. 257-258, 1915.

1916

Sur la préparation du Catgut. Lecture à l'Académie de Médecine. — *Bull. Ac. Méd.* (3), **75**, p. 168-172, 1916. [Cette lecture a été l'objet de la nomination d'une Commission pour l'étude de la préparation du Catgut.]

Préparation du Catgut. — *Ann. Inst. Pasteur*, **30**, p. 5-33, 1916 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **23**, p. 67-81, 141-151, 1916.

Histoire de la corde de boyau. — *Ann. Inst. Pasteur*, **30**, p. 691-707, 1916.

Préparation de la corde à Catgut. — *Ann. Inst. Pasteur*, **30**, p. 707-738, 1916 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **24**, p. 70-81, 141-154, 1917.

1917

Résorption du Catgut (en collaboration avec P. Rolland). — *Ann. Inst. Pasteur*, **31**, p. 269-277, 1917.

Récolte et culture des plantes médicinales. — *Bull. Sc. Pharm.*, **24**, p. 56-61, 1917.

De l'utilisation du Marron d'Inde. — *C. R. As. Sc.*, **165**, p. 345-347, 1917.

1918

Un conseil à propos du Catgut. — *La Presse Médicale*, p. 50, 1918.

1919

A propos du dosage de l'extrait de Belladone et de l'unification des méthodes d'analyse (en collaboration avec M. F. Beausite). — *Bull. Sc. Pharm.*, **26**, p. 53-59, 1919.

Sur la préparation des solutions iodotanniques à base d'extraits végétaux. — *Bull. Sc. Pharm.*, **26**, p. 305-312, 1919.

La lixiviation. — *Bull. Sc. Pharm.*, **26**, p. 465-481, 1919.

Caractères et composition du primevérose (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, **169**, p. 871, 1919 ; *Bull. Soc. Chim.* (4) **27**, p. 259-263, 1920 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **27**, p. 13-16, 1920.

Constitution du primevérose, de la primevérine et de la primulavérine (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, **169**, p. 975, 1919 ; *Bul. Soc. Chim.* (4), **27**, p. 263-266, 1920 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **27**, p. 67-70, 1920.

La culture des plantes médicinales (en collaboration avec M. J. Demilly). — In-8°, 142 p., Paris, Vigot, 1919.

1920

Une nouvelle plante à coumarine (en collaboration avec M. P. Guérin). — *C. R. Ac. Sc.*, **170**, p. 1067-1069, 1920.

Composition chimique du bacille de la tuberculose. — *C. R. Ac. Sc.*, **170**, p. 1525, 1920.

Composition chimique du bacille tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur*, **34**, p. 497-534, 1920.

Composition minérale du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. A. Liot). — *Ann. Inst. Pasteur*, **34**, p. 534-538, 1920.

Etude de l'acido-résistance du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. A. Liot). — *Ann. Insl Pasteur*, **34**, p. 538-547, 1920.

Centenaire de l'Internat en pharmacie des hôpitaux et hospices civils de Paris. Histoire documentaire de la pharmacie dans les hôpitaux et hospices civils de Paris de la Révolution à 1918, avec un exposé synthétique des travaux des Internes, par MM. Bougault, Damiens, Delépine, Fabre, Guérin, Launoy, Lévêque, Mascré, Perrot, Sommelet, Tiffeneau. — Gr. in-8°, 891 p., CXVII p., imprimerie Maretheux, Paris, 1920.

1921

Sur les alcaloïdes de la Valériane (en collaboration avec M. Vischniac). — *C. R. Ac. Sc.*, **172**, p. 1059, 1921.

Sur la composition chimique des feuilles de Belladone (en collaboration avec M. A. Larsonneau). — Communication à la Société de Pharmacie, 11 mai 1921.

Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone (en collaboration avec M. P. Costy). — Communication à la Société de Pharmacie, 1er juin 1921.

Le rôle des glucosides en biologie. — *Revue Gén. Sc.*, 15 juin 1921.

Observations sur la culture du bacille pyocyanique sur milieux artificiels définis (en collaboration avec M. A. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, 20 juin 1921.

Essai sur l'essence de racines des Violettes (en collaboration avec M. Vischniac). — *Bull. scientif. et indusl.*, Roure Bertrand, p. 1-8, 1921.

Caractérisation de petites quantités de pyridine (en collaboration avec M. A. Larsonneau). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, p. 497, 1921.

Sur la composition chimique des feuilles de Belladone (en collaboration avec M. A. Larsonneau). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, p. 499-503, 1921.

Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, p. 545-549, 1921.

Nécrologie : Emile Bourquelot. — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, p. 305-339, 1921.

1922

L'Hyoscyamine et son sulfate; préparation et racémisation (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, p. 113-121, 1922.

Influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et la formation des alcaloïdes dans les feuilles (en collaboration avec M. Deluard). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, p. 188-190, 1922; *Bull. Sc. Pharm*, **29**, p. 74-76, 1922.

Nouvelles observations sur la culture du Bacille pyocyanique sur milieux artificiels définis (en collaboration avec M. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, p. 575-578, 1922.

Sur l'uréase et l'urée chez les Champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **175**, p. 539-541, 998-999, 1922.

1923

Importance des sels ammoniacaux organiques dans la production de la pyocyanine par le Bacille pyocyanique (en collaboration avec M. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, p. 191-193, 1923.

Sur l'uréase des Champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.* **176**, 412-414, 1923.

Urée et uréase chez les Champignons supérieurs (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **39**, p. 65-76, 1923.

Sur la composition chimique du *Monotropa Hypopitys* L. — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, p. 1826-1828, 1923.

Constitution chimique du Bacille tuberculeux et milieux synthétiques de culture. Revue. — *Revue de la tuberculose* (3e sér.), **4**, p. 279-297, 1923.

Sur l'importance du dosage de quelques médicaments galéniques (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Soc. Thérap.* (4), **28**, p. 142-145, 1923 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, p. 667-669, 1923.

Sur la recherche de la pyridine (en collaboration avec M. LARSONNEAU). — *Bull. Soc. Chim.* (43), **33**, p. 511, 1923. (Réclamation de priorité.)

1924

Diminution du titre en filicine dans les extraits de Fougère mâle (en collaboration avec M. MÉTIN). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, p. 257-258, 1924.

Sur la composition chimique de la Clandestine (note préliminaire). — *C. R. Ac. Sc.*, **178**, p. 1203-1205, 1924.

Conseils aux étudiants des Laboratoires de Recherches scientifiques (en collaboration avec M. le professeur PERROT). — Paris, LE FRANÇOIS, 39 pages, in-8°, 1924.

Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'Ergot de seigle (en collaboration avec M. LIOT). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, p. 379-391, 1924.

Sur la composition chimique des fruits verts de Vanille et le mode de formation du parfum de la Vanille. — *C. R. Ac. Sc.*, **179**, p. 70-72, 1924.

Variation de la teneur en alcaloïdes des racines d'Aconit (en collaboration avec M. MÉTIN). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, p. 330-335, 1924.

1925

Sur la présence de deux alcaloïdes dans l'*Aconitum Anlhora* L. (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 968-969, 1925.

Action préventive de l'anthorine vis-à-vis de l'aconitine (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.* **180**, p. 1132-1134, 1925.

Sur la composition chimique d'un hybride de l'*Aconitum Anthora* L. et de l'*A. Napellus* L. (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 1282-1284, 1925.

Altération des solutions d'aconitine au cours de leur vieillissement (en collaboration avec M. MÉTIN). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 1443-1445, 1925.

1926

Histoire de la Pharmacie. Leçon inaugurale du Cours de Pharmacie galénique. — *Bull. Sc. Pharm.*, **33**, p. 37-53, 1926.

1927

Action phylactique de la brucine (en collaboration avec M. LACHAISE). — *C. R. Ac. Sc.*, **184**, p. 1091, 1927.

1930

Rôle phylactique de certains alcaloïdes. — *Bull. Acad. Méd.*, (3e sér.), **102**, p. 236, 1929.

1931

Altération spontanée des solutions de chlorhydrate d'Héroïne (en collaboration avec Mlle Fourmont). — *Bull. Sc. Pharm.*, ***38***, p. 273-279, 1931.

Sur l'extrait aqueux d'opium (en collaboration avec M. A. Chalmeta). — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 465, 1931.

Sur la préparation du Sirop de Raifort composé et du Sirop de Raifort iodé (en collaboration avec Mlle Claeysen). — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 545-561, 1931.

Sur la préparation de l'Extrait aqueux de Quinquina rouge (en collaboration avec Mlle Gendron). — *Bull. Sc. Pharm.*, **38**, p. 552-553, 1931.

Etude critique des méthodes de dosage de l'opium (en collaboration avec Mlle Fourmont). — *Bull. Sc. Pharm.*, à l'impression.

Essais des cordes à Catguts. (*Technique employée à la Pharmacie Centrale des hôpitaux* (en collaboration avec M. Liot). — *Ann. Inst. Pasteur*, à l'impression.

Revue Critique des travaux sur la composition chimique du Bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Stendal). — *Bull. Inst. Pasteur*, à l'impression.

A. Maretheux et L. Pactat, imp., 1, rue Cassette, Paris. — 1931.